

LE TEST DE GENERATION DE LA THROMBOPLASTINE

ÉTUDE DE 300 TÉMOINS ET DE 327 CAS PATHOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 26 JUIN 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BELLEVILLE Jean

Né le 30 Juin 1927 à ANNECY (Haute-Savoie)



LE TEST DE GÉNÉRATION
• DE LA THROMBOPLASTINE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	PAUPERT-RAVAULT
Clinique médicale B.....	FROMENT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	CROIZAT
Clinique médicale C.....	ENSÈLME
Chimie biologique et médicale.....	MALLET-GUY
Clinique chirurgicale A.....	GUILLEMINET
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile....	REVOL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	POLLOSSON
Clinique gynécologique	PIGEAUD
Clinique obstétricale	BOURRET
Médecine du Travail.....	LEVRAT
Clinique médicale A.....	SOHIER
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	DUCLOS
Clinique stomatologique	BERNHEIM
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	JOURDAN
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	NETIEN
Botanique et cryptogamie.....	BERTRAND
Clinique chirurgicale C.....	BADINAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	DREVON
Pharmacie chimique et pharmaceutique	ROCHE
Médecine légale et déontologie.....	COUDERT
Parasitologie et Pathologie exotique.....	MOUNIER-KUHN
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie ...	PAUFIQUE
Clinique ophtalmologique	THIERS
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie ...	BRUN
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	J. CREYSEL
Clinique traumatologique des membres.....	DARGENT
Cancérologie	GUICHARD
Anatomie pathologique.....	P. GIRARD
Pathologie générale et expérimentale.....	LATARJET
Anatomie	PEYCELON
Pathologie chirurgicale	M. GIRARD
Thérapeutique	VACHON
Pathologie médicale	GALY
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	KEHL
Histologie et embryologie	PAPILLON
Radiologie	JEUNE
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	GONIN
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	MONNET
Bactériologie	CHATONNET
Physiologie	GUINET
Clinique des maladies endocrinologiques	

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	A. BERTOYE
Physiologie	J.-F. CIER
Chimie organique et Toxicologie	A. CIER
Pharmacie clinique et Pharmacologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique.....	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale.....	R. CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Obstétrique	J. MATHIEU	Dermatologie et Syphiligraphie	COLOMB
Orthopédie	J. MARION	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	M. PONT	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	G. VIGNON	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	L. REVOL	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	PLAUCHU	Obstétrique	DUMONT
Médecine générale	TRAEGER	Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	P. MARION	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	MICHAUD	Médecine générale	A. GARDE
Pathologie chirurgicale	JAUBERT de BEAUCOURT	Médecine générale	A. PERRIN
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	F. LARBE
Chirurgie générale	G. GUILLEMIN	Médecine générale	R. MORNEX
Obstétrique	BURTHIAULT	Médecine générale	J. NORMAND
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX	Chirurgie générale	G. MARET
Pédiatrie	R. FRANÇOIS	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Stomatologie	FREIDEL	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Médecine générale	M. DEVIC	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Chirurgie générale	De MOUTGERS	Ophtalmologie	R. HUGONNIER
Médecine générale	DESPIERRES	Orthopédie	R. FAYASSE
Chirurgie générale	FRANCILLON	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
Chirurgie générale	SAUBIER	Pneumo-ptisiologie	J.-C. KALB



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président; CIER, REVOL, FAVRE-GILLY, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni, approbation ni improbation.

LE TEST DE GENERATION DE LA THROMBOPLASTINE

ÉTUDE DE 300 TÉMOINS ET DE 327 CAS PATHOLOGIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 26 JUIN 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BELLEVILLE Jean

Né le 30 Juin 1927 à ANNECY (Haute-Savoie)



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MON FILS JEAN-LUC

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MES FILLES SYLVIE ET VÉRONIQUE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Que ce travail soit le témoignage de mon
affection et de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Lyon

Il a bien voulu nous accueillir dans son Service, au laboratoire de Coagulation de l'Institut Pasteur sous sa haute direction, et nous lui en sommes profondément reconnaissant. Sa riche personnalité d'homme et de savant restera pour nous un exemple.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse sur un sujet où l'enthousiasme technique doit être tempéré par la raison clinique, et nous voudrions n'avoir pas trop manqué aux qualités fondamentales de l'école hématologique qu'il a fondée.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de nos sentiments respectueux.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J.F. CIER

Professeur de physiologie à la faculté de Médecine
et de Pharmacie de Lyon

Nous avons eu l'occasion d'admirer l'élégance et la précision de ses démonstrations, la clarté et la rigueur scientifique qui animent son enseignement; il a bien voulu s'intéresser à notre travail, nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé L. REVOL

Médecin des hôpitaux de Lyon

Nous avons pu apprécier la maîtrise de son sens clinique et l'étendue de son érudition. Il a toujours pris un intérêt bienveillant à notre travail et nous a confié ses observations personnelles. Il nous a fait l'honneur d'être de nos juges; nous lui en exprimons notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé J. FAVRE-GILLY

Il nous a inspiré ce travail et l'a suivi de jour en jour; ainsi avons-nous bénéficié de ses connaissances cliniques et biologiques et apprécié la courtoisie de son accueil et le charme de son esprit. Nous avons suivi avec intérêt et profit son enseignement en hématologie sur des problèmes qui le passionnent depuis de nombreuses années. Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance : sans lui ce travail n'eût pas été.

A TOUS NOS MAITRES

A Monsieur le Professeur FROMENT

Une longue fréquentation de son Service nous a permis, jeune étudiant, de nous initier à la médecine générale, et, plus tard, de suivre son enseignements en cardiologie. Il fut notre Maître, nous n'oublions pas qu'il fut notre médecin.

En témoignage de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BOURRET

A qui nous devons notre formation en médecine du travail.

A Monsieur le Professeur ROCHE

Nous avons bénéficié de l'enseignement qu'il dirige en médecine légale et en criminologie clinique.

A Monsieur le Professeur Agrégé CREYSSEL

A Monsieur le Docteur JOUVENCEAUX

A Monsieur le Docteur MOREL

Nous avons suivi avec intérêt leur enseignement en hématologie biologique dans leurs domaines d'élection.

En témoignage de notre reconnaissance.

A toute l'équipe du laboratoire de Coagulation
de l'INSTITUT PASTEUR de LYON

Nous sommes heureux et fier d'avoir compté parmi ses membres et nous ne sommes pas près d'oublier l'ambiance amicale et scientifique dans laquelle nous avons pu travailler.

A Monsieur J.P. THOUVEREZ

Nous avons pu mener à bien cette étude sur la génération de la thromboplastine grâce aux résultats obtenus depuis 1957 dans le laboratoire qu'il anime; nous avons bénéficié de son expérience sur des techniques qu'il a mises au point, de ses conseils éclairés et de la riche documentation qu'il a su réunir. Il a contribué à nous inspirer cette thèse et nous lui en sommes profondément reconnaissant.

A Mademoiselle J. CROIZAT

Elle a elle-même effectué avec compétence et dévouement tous les tests dont il est fait état dans ce travail, et bien voulu nous familiariser avec des techniques délicates qu'elle connaît parfaitement. Avec toute notre gratitude.

A Madame MUTZIG

A Madame PAYOT

A toutes les techniciennes du laboratoire.

A Monsieur le Docteur DUTHOUX

du Centre L. Bérard

Nous avons bénéficié de ses conseils en ce qui concerne la partie statistique et mathématique de ce travail; qu'il reçoive ici nos remerciements.

Aux Médecins et Chirurgiens de l'Hôpital d'Annecy

Monsieur le Docteur RATIER

Monsieur le Docteur RONZIER

Monsieur le Docteur VINCENT

Monsieur le Docteur ROMAN

Qui ont guidé avec compétence et patience nos premiers pas en pratique médicale.

En témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Le test de génération de thromboplastine est né en 1953 à **Oxford**, décrit par BIGGS, DOUGLAS et MACFORLANE. Depuis lors les auteurs anglais y ont consacré de nombreux travaux visant soit à modifier la technique originale, soit à la simplifier, soit à l'adapter aux dosages des facteurs antihémophiliques, soit à étudier expérimentalement l'influence des différents facteurs : nous citerons surtout les travaux de BIGGS et DOUGLAS, BERSAGEL, HARDISTY, PITNEY, NOUR-ELDIN et WILKINSON.

En **Suisse**, dès 1954, KOLLER et DUCKERT ont analysé ce test et y ont apporté des modifications. En **Belgique** et en **Hollande**, dès 1955, VERS-TRAETE à **Louvain**, BOUNAMEAUX à **Liège**, VAN CREUELDE à **Amsterdam** apportent une importante contribution à l'aspect pathologique de la génération de la thromboplastine.

Aux **Etats-Unis**, MIALE et WILSON en 1955, POOL et ROBINSON en 1959 ont proposé des techniques modifiées de ce test et HOUGIE a montré le rôle du facteur stuart dans la génération de la thromboplastine.

En **Allemagne**, en 1958, EGLI et KLESPER à **Bonn**, ACKENBACH à **Hambourg** ont consacré à ce test une série de travaux.

En **Italie** nous citerons les travaux de FACCHINI et de MARCACCI qui datent de 1958.

En **France** le test a été introduit et modifié dès 1955 par SOULIER et Madame LARRIEU et l'école parisienne a montré sa valeur dans l'exploration fonctionnelle des plaquettes et des facteurs antihémophiliques. Citons aussi les travaux de l'école de Montpellier avec la thèse de MOUGNIOT inspirée par IZARN en 1960, et ceux de l'école de Strasbourg avec l'étude de MAYER et WAITZ en 1960.

Grâce aux conseils du Professeur Agrégé SOULIER et de Madame LARRIEU, ce test a été appliqué dès 1957 à **Lyon** par M. THOUVEREZ, avec l'aide de Mademoiselle CROIZAT dans le laboratoire de coagulation du Dr FAVRE-GILLY à l'Institut Pasteur de **Lyon**, annexé à la clinique médicale du Professeur CROIZAT et au service du Professeur Agrégé REVOL.

La facilité de nous procurer des témoins offerte par la proximité du centre régional de transfusion sanguine, le grand nombre de diathèses hémorragiques hospitalisées dans le Service ou suivies aux consultations par MM. CROIZAT, REVOL et FAVRE-GILLY, nous ont permis d'appliquer ce test à 300 témoins et à plus de 300 cas pathologiques dont plus de 200

hémophiles examinés en 5 ans, de 1957 à 1962. D'une étude statistique des résultats, menée à bien pendant deux ans, nous avons pu confirmer ou dégager une série de notions que nous exposerons dans cet ouvrage.

Après avoir esquissé une physiologie de la formation de la thromboplastine et une revue critique des techniques proposées pour son étude, nous exposerons les résultats obtenus en appliquant le test global-céphaline, et les tests spécifiques plasmatiques et sériques à 300 sujets normaux et à 327 cas pathologiques. Nous décrirons ensuite les adaptations du test à l'étude des corrections, *in vitro* et *in vivo*, des troubles de la thromboplastinoformation. Nous comparerons aussi au test global-céphaline, le test plus compliqué qu'est le test plaquettaire, et le test simplifié qu'est le screening-test.

Le développement de cette étude nous permettra, pour terminer, de juger l'intérêt pratique de ce test dans les diverses diathèses hémorragiques congénitales et les états hémorragiques acquis et de tirer des conclusions sur sa valeur diagnostique et pronostique.

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE DE LA GÉNÉRATION DE LA THROMBOPLASTINE

On sait depuis ALEXANDER SCHMIDT (1895) que la coagulation du sang résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine, qu'on peut trouver dans le sérum à l'état actif, mais qu'on ne trouve dans le plasma qu'à l'état inactif de prothrombine. La prothrombine ne peut être transformée en thrombine qu'en présence des ions calcium comme l'a prouvé HAMMARSTEN en 1896. Le terme de thromboplastine a été proposé par HOWELL en 1912 pour désigner l'activité capable de transformer directement la prothrombine en thrombine en présence des ions calcium. Pour HOWELL la thromboplastine serait dans l'organisme de provenance tissulaire ou cellulaire.

1° LES SOURCES DE THROMBOPLASTINE DANS L'ORGANISME

L'activité thromboplastinique des tissus est indiscutable; elle avait déjà été entrevue par SCHMIDT lorsqu'il parlait de substances zymoplastiques elle a été confirmée par QUICK en 1934, quand il a préparé un extrait actif de cerveau de lapin, puis par CHARGAFF en 1944 quand il a obtenu à partir d'extraits de rein et de poumon de chat une lipoprotéine également active.

Une activité thromboplastinique est également dévolue aux éléments figurés du sang, et surtout aux plaquettes, dont le produit actif, dénommé thrombokinasé par MORAWITZ, et cytozyme par BORDET, est en réalité un phospholipide, la céphaline; un hydrolysât de globules rouges peut avoir une activité équivalente à la céphaline comme l'a montré QUICK. Cette céphaline est un des constituants de la thromboplastine cérébrale, c'est son constituant phospholipidique qui peut en être extrait par l'alcool ou le chloroforme; la thromboplastine cérébrale a, de plus, une partie protéinique qui complète son activité. On comprend dès lors que les suspensions de plaquettes sanguines, comme les hémolysats de globules rouges et la céphaline, se comportent comme des thromboplastines incomplètes.

L'existence d'une thromboplastine plasmatique fut longtemps contestée; entrevue par NOLF en 1921 sous le nom de thrombozyme, elle fut admise par plusieurs auteurs à partir de 1935, époque où LANGGENHAGER parle d'une prothrombokinine activée par le contact en une thrombokinine. En 1942 FRÉDÉRICQ la décrit comme un enzyme protéolytique et l'appelle tryptase; en 1945, FEISSLY parle d'une thrombokinase plasmatique pour désigner une protéine visqueuse qu'il isole et qui manque aux hémophiles. Une activité thromboplastinique est retrouvée dans certaines fractions plasmatiques comme « la globuline-substance » de PATEK et STETSON et la globuline anti-hémophilique de PATEK et TAYLOR proposée par ces auteurs en 1937 dans le traitement de l'hémophilie. Certains auteurs en arrivent alors à dénier tout rôle aux plaquettes sanguines et à considérer la coagulation comme un phénomène purement plasmatique.

2° LA GÉNÉRATION DE LA THROMBOPLASTINE ENDOGÈNE

Une nouvelle conception est apportée par QUICK en 1947, lorsqu'il pense qu'il se forme dans le sang une thromboplastine active par suite d'une réaction entre un facteur actif plaquettaire; phospholipidique, et une protéine plasmatique qui manque aux hémophiles et qu'il appelle thromboplastinogène; ainsi, dès 1947, QUICK parle d'une formation endogène de la thromboplastine. L'interaction du facteur plaquettaire et du facteur plasmatique dans cette formation est confirmée par WARE et SEEGERs en 1947, par SHINOWARA en 1951 et par STEFANINI en 1953.

C'est en 1952 que BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE en Angleterre prouvent la contribution des plaquettes et de plusieurs facteurs plasmatiques à la formation de cette thromboplastine sanguine qu'ils appellent intrinsèque pour la différencier de la thromboplastine extrinsèque tissulaire. En exécutant le test de génération de thrombine chez un malade atteint d'hypoprothrombinémie congénitale, ils s'aperçoivent qu'aucune thrombine ne se forme et que le substrat de fibrinogène ne peut être coagulé; en remplaçant, dans le substrat, le fibrinogène par un plasma contenant de la prothrombine, ils mettent en évidence, dans le mélange d'incubation, un produit actif qui n'est pas de la thrombine, mais de la thromboplastine et coagule le substrat en présence de calcium. Ils cherchent alors à reproduire cette formation de thromboplastine intrinsèque à partir d'un plasma déprothrombiné, et s'adressant à un plasma aluminé; mais l'hydroxyde d'alumine adsorbe aussi la proconvertine ou facteur VII qui paraît utile à la génération de la thromboplastine et qu'ils rapportent en ajoutant un sérum vieilli au mélange d'incubation. Si le plasma a été déplaqueté, il est indispensable aussi d'apporter une suspension de plaquettes au mélange d'incubation. Ainsi est né le test de génération de la thromboplastine décrit en 1953 par BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE: une suspension de plaquettes, un plasma aluminé, un sérum vieilli et du chlorure de calcium sont mélangés et incubés à 37°; à chaque minute, on teste l'activité thromboplastinique de ce mélange

sur un plasma substrat en présence de calcium, et l'on s'aperçoit que ce mélange agit au bout de quelques minutes comme une thromboplastine active, en coagulant le substrat en 10 à 14 secondes, temps aussi court que le temps de QUICK; en prolongeant l'incubation, on s'aperçoit que les temps s'allongent à nouveau : la thromboplastine formée se dégrade après avoir atteint son activité maxima, ce qui laisse supposer que sa formation est un processus enzymatique.

3° LES FACTEURS DE LA GÉNÉRATION DE THROMBOPLASTINE

BIGGS et DOUGLAS ont d'abord attribué l'action du plasma aluminé au facteur VIII ou facteur antihémophilique A, et l'action du sérum au facteur VII ou proconvérine, mais en 1953, la découverte du facteur Christmas les a conduits à attribuer l'activité du sérum à ce facteur. En 1956, MIALE et WILSON ont précisé que le facteur V ou proaccélérine jouait aussi dans le plasma aluminé pour assurer la formation de la thromboplastine et ils ont cru pouvoir affirmer que le facteur VII, présent dans le sérum comme le facteur B, intervenait aussi dans cette formation. En réalité, le second facteur sérique n'est pas la couvitrine ou facteur VII mais le facteur Stuart décrit par HOGUE en 1957, et correspondant probablement au facteur X décrit par KOLLER en 1953. Enfin, deux facteurs d'individualisation récente jouent un rôle initiateur dans la formation de la thromboplastine, ce sont le facteur antihémophilique C ou P T A, décrit par ROSENTHAL en 1953 et le facteur contact ou facteur Hageman découvert en 1955 par RATNOFF. Ces deux facteurs sont présents à la fois dans le plasma adsorbé et dans le sérum vieilli. De 1953 à 1957 tous les facteurs de la génération de la thromboplastine endogène ont été peu à peu précisés. On peut actuellement considérer qu'elle dépend de 7 facteurs dont un plaquettaire et six plasmatiques et qu'elle nécessite de plus la présence d'ions calcium.

— **Le facteur plaquettaire est le facteur III décrit par VAN CREVELD** comme le facteur antihéparinique alors que JURGENS et DEUTSCH distinguent un facteur III thromboplastinique et un facteur IV antihéparinique. C'est un phospholipide qu'on peut remplacer par de la céphaline comme l'ont proposé BELL et ALTON en 1954, dans un test où la formation de la thromboplastine ne dépend plus que des facteurs plasmatiques. Quant au facteur plaquettaire I, décrit par VAN CREVELD comme possédant une activité identique à celle de l'accélérine, il semble bien admis actuellement que ce soit l'accélérine plasmatique adsorbée par les plaquettes.

— **Le facteur antihémophilique A ou facteur plasmatique VIII de KOLLER** est la globuline antihémophilique ou thromboplastinogène. C'est un facteur plutôt labile qui est détruit par 10 minutes de chauffage à 56°, disparaît peu à peu du plasma au cours de sa conservation, est consommé au cours de la coagulation et n'est donc pas représenté dans le sérum. Il n'est pas

adsorbé par l'hydroxyde d'alumine et le sulfate de baryum et se trouve donc dans le plasma adsorbé; il est précipité par le sulfate d'ammonium à 25 % de saturation et par l'alcool à — 5° dans la fraction I de Cohn. C'est ce facteur qui manque aux hémophiles A, qui constituent les 4/5 des hémophiles.

— **Le facteur antihémophilique B** ou **P.T.A.** d'AGGELER ou facteur Christmas de BIGGS, est le **facteur plasmatique IX** de KOLLER. Il est thermolabile, détruit par 10 minutes de chauffage à 56°, mais il est stable au cours de la conservation, et se retrouve dans le sérum, non consommé par la coagulation. Il est adsorbé par l'hydroxyde d'alumine et le sulfate de baryum et est absent du plasma aluminé ou sulfaté. Il est précipité par le sulfate d'ammonium à 50 % de saturation et par l'alcool à — 5° dans la fraction III, n° 3 de COHN. C'est ce facteur qui manque aux hémophiles B qui constituent le 1/5 des hémophiles; on peut le voir aussi diminué chez les nouveaux-nés, les prématurés (VAN CREVELD) et chez les adultes au cours des traitements prolongés par la Vitamine K et dans la cirrhose du foie.

— **Le facteur antihémophilique C** ou **P.T.A.** de ROSENTHAL est le **facteur plasmatique XI** de KOLLER. Il est détruit par le chauffage à 56°; il est stable au cours de la conservation du plasma, non consommé par la coagulation il se trouve dans le sérum, mais il se trouve aussi dans le plasma aluminé ou sulfaté car il est peu adsorbé. Il est précipité par le sulfate d'ammonium entre 25 % et 33 % de saturation et par l'alcool à — 5° dans la fraction IV de COHN. Il manque dans une diathèse hémorragique assez rare : l'hémophilie C ou diathèse de ROSENTHAL.

— **Le facteur HAGEMAN** ou **facteur contact** est le **facteur plasmatique XII** de KOLLER. Toutes ses propriétés l'apparentent au facteur antihémophilique C auquel certains auteurs ont voulu l'identifier. Il est donc présent à la fois dans le sérum et le plasma sulfaté. En réalité, il diffère du facteur précédent en ce qu'il est le facteur directement activable par le contact avec le verre. Son déficit provoque la diathèse Hageman, différente de l'hémophilie C puisqu'un plasma de Hageman et un plasma d'hémophile C se corrigent mutuellement.

— **La proaccélélerine d'OWREN** ou Ac globuline de SEEGERs ou facteur labile de QUICK est le **facteur plasmatique V** de KOLLER. C'est un facteur très labile, détruit par 5 minutes de chauffage à 56°, disparaissant rapidement du plasma oxalaté au cours de la conservation, et consommé au cours de la coagulation si bien qu'on ne le retrouve pas dans le sérum. Il n'est pas adsorbé par l'hydroxyde d'alumine et le sulfate de baryum et on le trouve dans le plasma adsorbé. Il est précipité par le sulfate d'ammonium à 45 % de saturation et par l'alcool à — 5° dans les fractions II et III de COHN. Son absence caractérise l'exceptionnelle diathèse congénitale qu'est la parahémophilie d'OWREN : son taux est diminué dans la cirrhose du foie à une phase avancée.

— **Le facteur STUART**, décrit par HOGGIE en 1957 est, semble-t-il, identique au **facteur plasmatique X** de KOLLER. Ses propriétés sont très

voisines de celles de la proconvertine avec laquelle on l'a longtemps confondu. Il est thermostable et résiste à 10 minutes de chauffage à 56°, il est stable au cours de la conservation du plasma, et non consommé par la coagulation, se retrouve dans le sérum. Il est adsorbé par l'hydroxyde d'alumine et le sulfate de baryum et disparaît donc du plasma adsorbé. Il est précipité par le sulfate d'ammonium à 50 % de saturation et par l'alcool à — 5° dans la fraction III, n° 2. Il manque dans la diathèse congénitale Stuart décrite par HOUGIE et son taux s'abaisse dans les traitements anticoagulants prolongés et la cirrhose du foie.

— Le **calcium ionisé** est indispensable à la formation eudogène de la thromboplastine, il constitue le **facteur IV** de KOLLER.

4° MÉCANISMES DE FORMATION DE LA THROMBOPLASTINE

Cette réaction est de type enzymatique, elle comporte un temps de latence au départ, de l'ordre de une minute, puis une phase d'accélération de la vitesse de formation de la 1^{re} à la 3^e minute, une phase uniformément rapide de la 3^e à la 5^e minute, une phase de ralentissement de la vitesse de la 5^e à la 7^e minute, puis l'activité se dégrade après avoir atteint son maximum. Le temps le plus court obtenu vers la 7^e minute correspond à la quantité maxima de thromboplastine formée. Deux facteurs sont donc à considérer pour comprendre le rôle des différents facteurs : la vitesse de formation et la quantité de thromboplastine formée.

— Les **plaquettes** interviennent surtout par leur nombre dans la quantité de thromboplastine formée plus que dans la vitesse de formation. Quand la concentration des plaquettes dépasse 500.000 par mm³ dans la suspension, la quantité de thromboplastine formée ne dépasse pas son maximum atteint, et l'on voit paradoxalement la vitesse de formation se ralentir.

— Le **facteur antihémophilique A** et le **facteur antihémophilique B**, interviennent l'un et l'autre à la fois sur la vitesse de formation et la quantité de thromboplastine formée mais il semble qu'un trouble de formation n'apparaisse qu'à moins de 10 % de facteur antihémophilique B alors que le taux critique pour le facteur antihémophilique A est de l'ordre de 40 %.

— La **proaccélérine** semble intervenir dans la quantité de thromboplastine formée et non dans la vitesse de formation comme l'ont montré HARDISTY et HORDER en 1955. Le **facteur Stuart**, selon HOUGIE aurait une action analogue.

— Quant au **facteur C** et au **facteur Hageman**, ils paraissent intervenir uniquement sur la vitesse de formation de la thromboplastine et non sur la quantité de thromboplastine formée qui serait toujours suffisante et l'on attendait le temps nécessaire à sa formation complète.

— La **Thrombine** aurait un rôle accélérateur sur la formation de la thromboplastine selon BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ce rôle a été contesté par HARDISTY.

Une série de mélanges partiels d'incubation a permis d'envisager cette formation de thromboplastine comme une chaîne de **réactions intermédiaires**; c'est l'hypothèse la plus valable pour expliquer les résultats des travaux de BIGGS et BERGSAGEL et de HOUGIE et FEARNLEY.

— **La réaction incipiens** est le **contact** du verre qui active d'une part les plaquettes et d'autre part le facteur Hageman, en agissant soit comme un activateur, soit comme un adsorbant de l'inhibiteur du facteur Hageman. Le facteur Hageman activé active à son tour le facteur antihémophilique C. Ce facteur antihémophilique C activé activerait à son tour le facteur antihémophilique B.

— **Une seconde réaction** serait celle du **calcium** avec le facteur antihémophilique B activé par le contact. Le calcium formerait avec le facteur B, selon BERGSAGEL, un complexe indispensable à la réaction suivante.

— **Une troisième réaction** serait celle qui se produit entre le facteur A et le facteur B lié au calcium. Cette réaction est probablement la réaction essentielle, de nature enzymatique. Au cours de cette réaction, le facteur A disparaît alors que le complexe facteur B-calcium subsiste. Le produit formé serait le produit intermédiaire n° 1. Le facteur Stuart, selon HOUGIE, interviendrait dans cette réaction.

— **Une quatrième réaction** serait celle des plaquettes avec le produit intermédiaire n° 1. Le produit de cette nouvelle réaction, ou produit intermédiaire n° 2, a une activité voisine de celle de la thromboplastine tissulaire; il ne transforme que lentement la prothrombine en thrombine.

— **Une cinquième réaction** serait une réaction d'activation du produit intermédiaire n° 2 par la proaccélérine, qui n'interviendrait ainsi, selon HORDER qu'à la phase terminale d'activation de la thromboplastine. Pour certains auteurs, c'est aussi à ce stade qu'agirait le facteur Stuart.

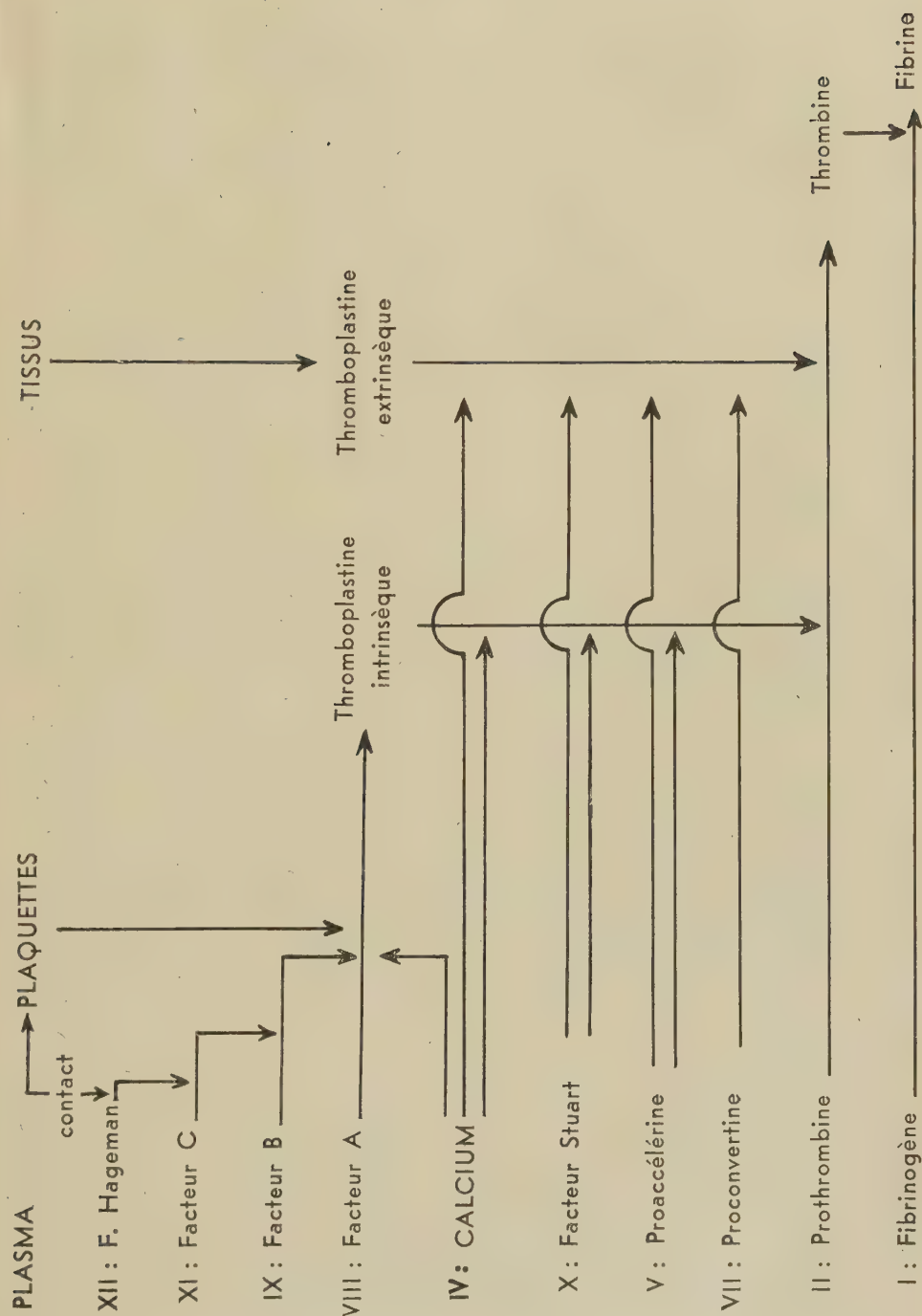
— Quant à la proconvertine, il est définitivement prouvé qu'elle n'intervient pas dans la formation de la thromboplastine intrinsèque.

5° PLACE DE LA FORMATION DE LA THROMBOPLASTINE DANS LA COAGULATION DU SANG

Lorsqu'on laisse coaguler du sang, ou du plasma citraté ou oxalaté recalcifié, il se produit un **processus de coagulation intrinsèque** dans lequel la génération de la thromboplastine est la réaction initiale. On connaît à peu près son déroulement : le contact avec le verre active les plaquettes et le facteur Hageman; le facteur Hageman active le facteur C; le facteur C active le facteur B; le facteur B forme un complexe avec le calcium; le facteur A réagit avec le complexe facteur B-calcium; les plaquettes activées réagissent avec le point de la réaction du facteur A et du facteur B; le produit de cette dernière réaction est à son tour activé par le facteur Stuart

SCHEMA DE LA COAGULATION

- 17 -



et la proaccélélerine; la proconvertine n'intervient pas dans la formation de cette thromboplastine endogène qui peut ensuite directement et rapidement transformer la prothrombine en thrombine en présence d'ions calcium. Au fur et à mesure de sa formation la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine. Au cours de la coagulation ou dans les heures qui suivent on voit disparaître le facteur A, la proaccélélerine et la prothrombine, alors qu'on retrouve, non consommés dans le sérum, le facteur B, le facteur C, le facteur Hageman, la proconvertine et le facteur Stuart.

On peut aussi réaliser des **systèmes de coagulation extrinsèque** en ajoutant au sang certains produits actifs.

— Dans la formation de la thromboplastine, la **céphaline** peut remplacer les plaquettes et le **venin de Vipera Russeli** les facteurs antihémophiliques, si bien qu'un mélange de ce venin et de céphaline (Stypven-céphaline) constitue un produit dont l'activité est comparable au produit intermédiaire n° 2 puisque son activité dépend de la présence de la proaccélélerine et du facteur Stuart et non de la proconvertine. On peut dire qu'un tel système de coagulation est extrinsèque, mais qu'il déclenche la production d'une **thromboplastine intrinsèque**.

— Si l'on recourt à une **thromboplastine tissulaire**, dans le cadre du temps de Quick, on évite tous les processus de formation de la thromboplastine intrinsèque; c'est pourquoi les déficiences des facteurs antihémophiliques et des plaquettes n'allongent pas le temps de Quick qui ne dépend plus que du taux de prothrombine et des facteurs d'activation de la **thromboplastine extrinsèque** qui sont non seulement la proaccélélerine et le facteur Stuart, mais aussi la proconvertine.

— Ainsi la proaccélélerine et le facteur Stuart interviennent aussi bien dans l'activation de la thromboplastine extrinsèque que dans celle de la thromboplastine intrinsèque, alors que la proconvertine n'intervient que dans l'activation de la thromboplastine extrinsèque.

— Enfin, quand une **thrombine extrinsèque** est apportée à un plasma décalcifié, elle entraîne la transformation immédiate du fibrinogène en fibrine, et le sérum est plutôt un plasma défibriné, contenant encore tous les facteurs thrombino-formateurs non consommés.

Toutes ces données sont résumées dans le schéma de coagulation de la page 17.

CHAPITRE II

ÉTUDE CRITIQUE DES TESTS DE GÉNÉRATION DE THROMBOPLASTINE

Depuis qu'en 1953 BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ont décrit leur technique originale d'étude de la génération de thromboplastine, de nombreuses modifications ont été proposées à cette technique, visant soit à la simplifier et à rendre son usage plus courant, soit à la rendre plus spécifique, et à l'utiliser pour le dosage des facteurs antihémophiliques. Rappelons que BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE se sont inspirés du test de génération de thrombine qu'ils avaient proposé en 1952 et qui a été modifié en 1953 par PITNEY et DACIE. Dans la technique décrite par ces derniers auteurs, un plasma citraté riche en plaquettes est recalcifié, puis le caillot de fibrine ôté dès qu'il s'est formé. On suit alors la génération de thrombine en prélevant à chaque minute un peu de ce plasma défibriné pour mesurer le temps qu'il met à coaguler une solution de fibrinogène. En appliquant ce test à un malade atteint d'une hypoprothrombinémie congénitale BIGGS et DOUGLAS n'ont pu enregistrer aucune formation de thrombine et par suite aucune coagulation du fibrinogène. Mais en utilisant comme substrat un plasma oxalaté au lieu d'une solution de fibrinogène, ils se sont aperçus que le plasma recalcifié de leur malade formait un produit actif intermédiaire ou thromboplastine endogène, capable de transformer en présence de chlorure de calcium la prothrombine du substrat en thrombine, et, par l'intermédiaire de cette thrombine, de transformer le fibrinogène en fibrine.

De là est née l'idée d'étudier la formation de la thromboplastine endogène sur un plasma privé de sa prothrombine pour éviter la formation de thrombine dans ce mélange, et d'apporter ensuite la prothrombine, nécessaire à la formation de thrombine, par un substrat témoin source de prothrombine et de fibrinogène. Mais BIGGS et DOUGLAS n'ont pu priver de prothrombine le plasma à examiner qu'en l'adsorbant par de l'hydroxyde d'alumine, ce qui a pour effet de le priver également d'autres facteurs nécessaires à la formation de la thromboplastine endogène; de là s'est imposée à eux la nécessité de rapporter les facteurs thromboplastinoformateurs sans rapporter la prothrombine. Le sérum vieilli de 24 heures a l'avantage

d'être dépourvu de prothrombine et d'apporter 2 facteurs sériques nécessaires à la formation de la thromboplastine : le facteur antihémophilique B et le facteur Stuart. Le plasma déplaqueté apporte le facteur antihémophilique A et le facteur V ou proaccéléline. Une suspension de plaquettes est apportée au mélange du plasma déplaqueté adsorbé et du sérum vieilli; elle est également indispensable à la formation endogène de la thromboplastine.

— Le T.G.T. avec suspension de Plaquettes.

Les premières techniques du T.G.T. donnent tous les procédés de préparation de ces 3 réactifs : plaquettaire, plasmatique et sérique. Ce sont les techniques que l'on pourrait appeler celles du **Test global-plaquettes** : elles permettent de réaliser non seulement le test global-plaquettaire mais 3 tests spécifiques qui sont le **test plaquettaire** (en empruntant le plasma et le sérum à un témoin), le **test plasmatique** (en empruntant les plaquettes et le sérum un témoin) et le **test sérique** (en empruntant les plaquettes et le plasma à un témoin). A ce premier groupe de techniques appartiennent :

I - La technique originale de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE publiée en 1953.

II - La technique modifiée de BIGGS et DOUGLAS publiée en 1953.

III - La technique de MIALE et WILSON publiée en 1956.

Ces 3 techniques ont en commun de proposer l'adsorption du plasma citraté par l'hydroxyde d'alumine, tandis qu'on utilise un plasma oxalaté adsorbé par le sulfate de baryum dans les techniques suivantes :

IV - La technique de DUCKERT, FLUCKIGER et KOLLER publiée en 1954.

V - La technique de VERSTRAETE et VANDENBROUCKE publiée en 1956.

VI - La technique de SOULIER et Madame LARRIEU publiée en 1955.

— Le T.G.T. avec Céphaline.

A partir de 1954, à la suite de BELL et ALTON, plusieurs auteurs ont proposé de substituer de la céphaline ou un autre phospholipide à la suspension de plaquettes pour simplifier la technique. Ces techniques ne permettent plus de réaliser un test plaquettaire et d'explorer les plaquettes, mais elles rendent de grands services dans l'étude des diathèses plasmatiques en permettant d'effectuer un **test global-céphaline** et des tests spécifiques **plasmatique** et **sérique**. A ce type répondent les techniques suivantes :

VII - La technique de BELL et ALTON décrite en 1954.

VIII - La technique de BOUNAMEAUX décrite en 1957.

IX - La technique de Madame LARRIEU décrite en 1956.

En 1957 HICKS et PITNEY ont décrit un test simplifié de génération de thromboplastine en présence de céphaline, qui s'applique au plasma déplaqueté, non adsorbé, contenant encore ses facteurs sériques, si bien qu'on n'est pas obligé de rapporter du sérum. Ce test est :

X - La Screening test de HICKS et PITNEY décrit en 1957.

— Le T.G.T. appliqué aux dosages de facteurs antihémophiliques.

Lorsqu'on pratique un test plasmatique, la génération de la thromboplastine ne dépend plus que de 2 facteurs : le facteur antihémophilique A et le facteur V ou proaccéléline. Si le test plasmatique est pratiqué en présence d'un plasma qui n'apporte que du facteur V et pas de facteur antihémophilique, le test devient spécifique du facteur A et peut servir de dosage du facteur antihémophilique A. Le milieu dépourvu de facteur antihémophilique peut être un plasma adsorbé d'hémophile grave (PITNEY) ou un plasma adsorbé témoin précipité par le sulfate d'ammonium (BIGGS). Tels sont les principes des dosages de la globuline antihémophilique ou de facteur antihémophilique A proposés dans les techniques suivantes :

XI - La technique de BIGGS, EVELINGS et RICHARDS publiée en 1955.

XII - La technique de PITNEY publiée en 1956.

XIII - La technique de POOL et ROBINSON publiée en 1959.

Enfin CLARKE et BOLTON ont proposé de doser le facteur antihémophilique B en pratiquant un test sérique en présence d'un sérum d'hémophile B qui n'apporte que du facteur Stuart et pas de facteur B, c'est le principe de :

XIV - La technique de CORNU et LARRIEU publiée en 1959.

XV - La technique de BOLTON et CLARKE publiée en 1959.

Nous nous sommes proposés d'exposer en détail toutes ces techniques et d'en faire l'étude critique. La simple énumération des auteurs de ces techniques permet de souligner la place prépondérante prise par l'école anglaise dans la description de la génération de la thromboplastine depuis le travail initial de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE à Oxford en 1952. Ajoutons cependant qu'en France, l'école parisienne avec SOULIER et Madame LARRIEU; en Suisse, KOLLER et ses élèves; en Belgique, VERSTRAETE et BOUNAMEAUX, en Allemagne EGLI et KLESPER ont apporté une contribution importante au développement de ces techniques.

I - Technique originale de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE

(The Journal of Physiology-1953-119-89)

Son principe est de préparer un mélange thromboplastinoformateur qu'on laisse incuber, et d'éprouver de minute en minute l'activité de la thromboplastine formée sur un plasma substrat en présence de chlorure de calcium. Les éléments du mélange sont une solution calcique, une suspension de plaquettes, un plasma citraté adsorbé par de l'hydroxyde d'alumine (considéré comme source de globuline antihémophilique) et un sérum (décrit comme source de facteur VII à une période où on ne connaissait pas le Christmas Factor ou facteur B). Ces éléments sont empruntés comparativement au sang à examiner et à un témoin.

1° Prélèvement du sang.

Il s'effectue dans 2 tubes :

On prélève au malade et à un témoin 9 ml. de sang veineux sur 1 cm³ de citrate de soude à 3,8 % : centrifuge aussitôt à 1500 tours par minute pendant 5 minutes et le plasma riche en plaquettes est prélevé pour être introduit dans un nouveau tube qu'on centrifuge à 3.000 tours par minute pendant 30 minutes (ou à 15.000 tours par minute pendant 5 minutes). Le dépôt laissé au fond du tube servira à préparer la suspension de plaquettes, le plasma déplaqueté surnageant du témoin servira de substrat, puis on adsorblera par le sulfate d'ammonium le plasma déplaqueté du malade et du témoin, afin de constituer la source de globuline antihérophilique.

On prélève également au malade et au témoin 3 ml. de sang veineux dans un tube ordinaire, on laisse coaguler ce sang au bain-marie à 37°. Après 24 heures le sérum est recueilli et sera la source de facteur VII.

2° Préparation des Réactifs.

a) Suspension de plaquettes.

Après double centrifugation et décantation du plasma déplaqueté surnageant, le dépôt laissé au fond du tube est lavé deux fois dans du sérum physiologique et finalement remis en suspension dans un volume de sérum physiologique égal au tiers du volume initial du plasma. La suspension plaquettaire est meilleure si l'on a opéré en tube siliconné. Elle ne peut être congelée et doit être utilisée dans la journée.

b) Plasma aluminé, source de globuline antihérophilique.

Le plasma déplaqueté est mis en présence de l'hydroxyde d'alumine.

L'hydroxyde d'alumine, $Al(OH)_3$, est préparé selon la technique de BERTHO et GRASSMAN : 100 ml. d'une solution ammoniacale à 10 % sont ajoutés à 600 ml. d'eau distillée à 63° c, contenant 22 grs de sulfate d'ammonium; la température est rapidement amenée à 58° c. Le mélange, bien agité, est versé rapidement dans un litre de solution d'alun ammoniacal à 76,8 grs pr l. La température monte à 61°, on agite pendant 10 minutes pour éviter que la température ne descende au-dessous de 58°, puis on centrifuge, afin de recueillir le précipité qu'on lave cinq fois dans 1.500 ml. d'eau distillée. (On ajoute 0,44 ml. d'ammoniac à la première eau de lavage, et 0,88 ml. à la seconde). Au sixième lavage on vérifie l'acidité du milieu; on élimine alors le liquide surnageant clair et le précipité est remis en suspension dans la quantité minima d'eau distillée permettant à la suspension gélatineuse d'être aspirée à la pipette (environ 700 ml. d'eau distillée).

L'hydroxyde d'alumine ainsi préparé est ajouté au plasma citraté déplaqueté à raison de 0,1 à 0,4 ml. d'hydroxyde d'alumine pour 10 ml. de plasma; l'adsorption dure 5 minutes à 37°; on retourne le tube plusieurs fois pour maintenir le mélange, puis on centrifuge et on vérifie que le plasma surnageant est déprothrombiné (Temps de Quick supérieur à une minute). Il faut éviter d'utiliser trop d'hydroxyde d'alumine, de peur d'adsorber un peu de globuline antihérophilique. Le plasma aluminé peut être utilisé immédiatement ou congelé et décongelé avant usage. Il sera dilué au cinquième, dans du sérum physiologique, avant d'être utilisé.

c) Sérum - source de facteur VII.

Le sérum, vieilli de 24 heures, ne peut être utilisé que s'il est suffisamment dépourvu de prothrombine (Temps de Quick supérieur à une minute). Il peut être utilisé immédiatement, ou congelé et décongelé avant usage. Il sera dilué au dixième dans du sérum physiologique avant d'être utilisé.

d) Substrat.

C'est le plasma citraté du témoin, déplaqueté par une double centrifugation.

e) La solution calcique.

C'est une solution de chlorure de calcium M/40.

3° Exécution de la Réaction.

On dispose au bain-marie à 37° une série de petits tubes contenant chacun 0,1 ml. de plasma témoin citraté déplaqueté servant de substrat. On dispose également au bain

Marie à 37° deux tubes dont l'un contiendra la solution calcique et l'autre le mélange thromboplastinoformateur.

a) **Le mélange thromboplastinoformateur** est constitué par des quantités égales de 4 réactifs introduits dans l'ordre suivant :

- 1° : 0,3 ml. de suspension de plaquettes
- 2° : 0,3 ml. de plasma aluminé dilué au 1/5
- 3° : 0,3 ml. de sérum dilué au 1/10
- 4° : 0,3 ml. de chlorure de calcium M/40.

Un premier chronomètre est déclenché dès qu'on introduit le chlorure de calcium.

b) **L'activité de la thromboplastine formée** est évaluée à chaque minute : pour cela on prélève 0,1 ml. du mélange thromboplastinoformateur et 0,1 ml. de chlorure de calcium M/40, et on introduit en même temps le contenu des deux pipettes dans le premier tube contenant 0,1 ml. de substrat à la première minute, dans le deuxième tube à la deuxième minute et ainsi de suite. Chaque fois, on fait partir le second chronomètre et on l'arrête dès qu'un caillot commence à se former dans le tube correspondant. On note le temps de coagulation trouvé chaque fois.

Après avoir pratiqué le test avec les réactifs du sang à examiner, on le répète avec les réactifs du sang témoin : on compare ainsi le test global du sujet à examiner à celui d'un témoin. On peut également n'emprunter au sujet à examiner que la suspension plaquettaire (test plaquettaire), que le plasma aluminé (test plasmatique) ou que le sérum (test sérique), et le reste des éléments thromboplastinoformateurs au témoin.

4° Lecture et Interprétation des résultats.

On porte en abscisse les temps d'incubation du mélange thromboplastinoformateur en minutes, et en ordonnée les temps de coagulations trouvés toutes les minutes et exprimés en seconde. BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ont trouvé en moyenne :

- 41" à la 1^{re} minute
- 32" à la 2^e minute
- 19" à la 3^e minute
- 15" à la 4^e minute
- 13,5" à la 5^e minute
- 13" à la 6^e minute
- 12" à la 7^e minute
- 12" à la 8^e minute.

Après la 8^e minute, les temps s'allongent à nouveau par suite de l'instabilité de la thromboplastine.

Les temps trouvés permettent de tracer une courbe de la génération de la thromboplastine.

En effectuant différentes dilutions (9/10, 8/10, 7/10 etc... jusqu'à 1/10) du mélange incubé parvenu à son maximum d'activité thromboplastinique, c'est-à-dire à la 8^e minute, BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ont obtenu une courbe de dilution qui permet d'avoir une correspondance entre les temps trouvés et les taux de thromboplastine formée.

En diluant séparément, lors de mesures successives, les plaquettes, le plasma aluminé et le sérum, ces auteurs ont pu constater que les plaquettes intervenaient uniquement dans le taux de thromboplastine formée alors que les facteurs plasmatique et sérique jouaient autant dans la vitesse de formation que dans la quantité de thromboplastine formée.

A l'époque, les auteurs ont conclu que le test plaquettaire était perturbé dans les thrombocytopénies ou thrombocytopathies, le test plasmatique dans l'hémophilie et le test sérique dans la déficience en facteur VII.

La technique originale de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE est parfaitement applicable, mais on peut cependant lui reprocher :

1) de ne pas exiger de tube siliciné pour la préparation des suspensions de plaquettes;

2) d'utiliser comme adsorbant l'hydroxyde d'alumine qui ne prive pas seulement le plasma de la prothrombine et du facteur VII, mais aussi d'un peu de fibrinogène, de facteur V et de globuline antihémophilique;

3) de ne pas fournir un sérum suffisamment dépourvu de prothrombine et de globuline antihémophilique.

4) De ne pas laisser assez de délai d'une mesure à l'autre, puisque les prélèvements sont effectués toutes les minutes dans le mélange d'incubation;

5) de ne pas être rigoureusement exacte dans son interprétation, puisqu'à l'époque BIGGS et ses collaborateurs n'avaient pas encore décrit le facteur Christmas ou facteur antihémophilique B et n'avaient pas compris qu'il était le principal facteur thromboplastinoformateur du sérum; le facteur Stuart n'avait pas été non plus distingué de la Convertine ou facteur VII, et l'on ne savait pas que c'était lui et non la convertine dont la présence dans le sérum influençait la formation de la thromboplastine; enfin BIGGS et DOUGLAS ne s'étaient pas encore aperçus que le facteur V ou proaccélélerine, présent dans le plasma aluminé, intervenait aussi dans l'activité de la thromboplastine endogène.

II - Technique modifiée de BIGGS et DOUGLAS

(Journal of Clinical Pathology, 1953-6-23)

Le principe est le même que dans la technique précédente : le mélange thromboplastinoformateur est constitué par un plasma citraté aluminé, un sérum, une suspension de plaquettes et une solution calcique; puis on mesure l'activité thromboplastinique à chaque minute en vérifiant son action sur un substrat en présence de solution calcique. Cependant la préparation des réactifs s'est perfectionnée puisque l'on recueille le sang citraté en tube siliconé quand il est destiné à fournir la suspension plaquettaire, et qu'on recueille le sang dans des tubes contenant des billes de verre pour hâter la consommation de prothrombine et obtenir un sérum mieux déprothrombiné. Enfin, l'interprétation est plus nuancée puisque les auteurs décrivent 2 facteurs thromboplastinoformateurs dans le plasma aluminé (globuline antihémophilique et facteur V) et 2 autres facteurs dans le sérum (Facteur Christmas et facteur VII).

1° Prélèvement de sang.

On prélève successivement au sujet et à un témoin, du sang veineux dans 3 tubes :

— 9 ml. sont recueillis dans un tube ordinaire citraté, contenant 1 ml. de citrate à 3,8 %; ce tube est centrifugé 15 minutes à 2.000 tours par minute; le plasma déplaqueté sera secondairement aluminé.

— 3 ml. sont recueillis dans un tube ordinaire contenant 3 billes de verre; ce tube est bouché et retourné plusieurs fois jusqu'à coagulation complète, puis il est gardé plus de 2 heures à l'étuve.

— 20 ml. sont recueillis dans un tube siliconé contenant 2 ml. de citrate de soude à 3,8 %; ce sang est centrifugé à 1.500 tours par minute pendant 10 minutes; le plasma riche en plaquettes est recueilli dans un nouveau tube siliconé qu'on centrifuge 15 minutes à 3.000 tours par minute; les plaquettes déposées au fond du tube seront remises en suspension; le plasma surnageant, déplaqueté, ne sera utilisé que chez le témoin pour fournir le substrat.

2° Préparation des réactifs.

Le plasma aluminé, source de globuline antihémothophilique est, comme dans la technique précédente, un plasma citraté et déplaqueté adsorbé par l'hydroxyde d'alumine (0,1 ml. d'hydroxyde d'alumine mis en présence de 1 ml. de plasma pendant 3 minutes à 37°). On centrifuge, on recueille le plasma surnageant et on s'assure que son temps de Quick est supérieur à une minute. Ce milieu, privé de facteur VII et de facteur Christmas, selon BIGGS et DOUGLAS, constitue la source de globuline antihémothophilique ou de facteur V; il peut être congelé pour être conservé. On le dilue au 1/5 dans du sérum physiologique avant de l'utiliser.

Le sérum est recueilli après centrifugation du tube qui contenait des billes de verre et qu'on a laissé 2 heures à l'étuve à 37°. Ce sérum peut être conservé congelé; il sera dilué au 1/10 avant d'être utilisé.

La suspension de plaquettes est faite avec les plaquettes déposées au fond du tube siliconé après double centrifugation; ce culot plaquettaire est lavé 2 fois dans du sérum physiologique, puis remis en suspension dans du sérum physiologique dont le volume est le tiers du volume initial de plasma. Pour avoir une bonne suspension de plaquettes, on peut remuer avec une baguette de bois. La suspension ne peut être congelée, elle doit être utilisée dans les 24 heures.

Le Substrat est le plasma siliconé, citraté et déplaqueté du témoin.

La solution calcique est du C12 Ca M/40.

3° Exécution de la Réaction.

On dispose au bain-marie à 37° une série de 7 à 8 tubes contenant chacun 0,1 ml. de substrat. On dispose également au bain-marie 2 tubes destinés à recevoir l'un la solution calcique et l'autre le mélange thromboplastinoformateur. Ce mélange est constitué par l'adjonction des 4 réactifs dans l'ordre suivant :

1° : 0,3 ml. de plasma aluminé dilué au 1/5

2° : 0,3 ml de suspension de plaquettes

3° : 0,3 ml de sérum dilué au 1/10

4° : 0,3 ml de C12 Ca M/40

On déclenche un premier chronomètre dès qu'on introduit la solution calcique. Ensuite, toutes les minutes, on prélève 0,1 ml du mélange à incuber et 0,1 ml. de solution calcique qu'on introduit en même temps à la 1^{re} minute dans le 1^{er} tube, à la 2^e minute dans le 2^e tube et ainsi de suite, jusqu'à la 6^e et 7^e minute; chaque fois, on fait partir le second chronomètre et on note le temps de coagulation en secondes.

La technique doit être exécutée successivement avec le sang témoin et le sang à examiner : c'est le test global. Ensuite on pourra pratiquer les tests plaquettaire, plasmatique et sérique du sang à examiner en empruntant chaque fois les autres réactifs au témoin.

4° Interprétation des résultats.

Elle reste la même que dans la technique originale : en portant les minutes d'incubation en abscisse et les secondes des temps trouvés en ordonnée, on obtient pour le sang témoin et pour le sang à examiner des courbes de génération de thromboplastine que l'on peut comparer.

La génération de thromboplastine du sang témoin est pratiquement terminée à la 6^e ou à la 7^e minute où le temps est de l'ordre de 12".

On peut, en diluant à la 6^e minute la thromboplastine formée, suivant différentes dilutions (10 %, 20 %, etc...) tracer une courbe de dilution de cette thromboplastine en portant les temps trouvés en ordonnée et les taux correspondants en abscisse. Cette courbe de dilution permet d'exprimer les temps trouvés à chaque minute en taux de thromboplastine formée et de tracer la véritable courbe de génération de la thromboplastine.

Plusieurs des critiques faites à la technique originale de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ne peuvent plus être faites à celle de BIGGS et DOUGLAS.

En effet, les tubes utilisés pour la préparation du substrat et de la suspension plaquettaire sont siliconés, et le sérum est mieux débarrassé de la prothrombine, parce que le sang est agité avec des billes de verre avant de coaguler.

L'interprétation en est plus exacte puisque BIGGS et DOUGLAS ont constaté qu'un test plasmatique pouvait être perturbé par un déficit de facteur V comme par un déficit de globuline antihémophilique, et qu'un trouble du test sérique pouvait être dû à un déficit de facteur Christmas comme à un déficit de facteur VII.

Enfin la technique est nettement simplifiée et plus accessible à un laboratoire de biologie clinique.

Par contre, plusieurs inconvénients subsistent :

- l'usage de l'hydroxyde d'alumine, difficile à préparer, expose toujours à adsorber un peu de facteur V ou un peu de globuline antihémophilique et à fausser un peu les résultats;

- la préparation de la suspension de plaquettes peut toujours être considérée comme longue et délicate à exécuter;

- les billes de verre ne suffisent pas toujours, en particulier chez l'hémophile, à provoquer, après 2 heures d'incubation, la transformation complète de la prothrombine en thrombine.

III - Technique de MIALE et WILSON

(American Journal of Pathology 1956, 26, 9, 969-983)

Son principe est le même que celui des techniques proposées par BIGGS et DOUGLAS, mais le sang citraté et siliconé sert à préparer à la fois la suspension plaquettaire, le plasma aluminé et le substrat, si bien qu'on ne prélève le sang que sur 2 tubes, l'un siliconé et citraté, et l'autre contenant des billes de verre pour la préparation du sérum.

MIALE et WILSON ont particulièrement étudié les propriétés du plasma aluminé en montrant qu'il n'était pas entièrement dépourvu de prothrombine puisqu'il en conservait environ 1 %, alors que par contre il pouvait perdre jusqu'à 50 % de facteur V et jusqu'à 20 % de facteur VIII. Par ailleurs le sérum agité en présence de billes de verre contient encore un peu de facteur V et de prothrombine, ce qui fausse légèrement les résultats du test plasmatique et du test sérique.

1° Prélèvements de Sang.

On prélève successivement à un sujet témoin et au sujet à examiner :

- a) 9 ml. de sang veineux dans un tube siliconé contenant 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %; ce tube est centrifugé à 1.500 tours par minute pendant 10 minutes, de préférence dans une centrifugeuse à froid; le plasma riche en plaquettes est alors prélevé et introduit dans un nouveau tube siliconé qu'en centrifuge à 3.000 tours par minute pendant 30 minutes. Le plasma déplaqueté obtenu servira à la préparation du plasma aluminé pour le malade et le témoin, et pour le témoin seul, à la préparation du substrat et à celle du plasma sulfaté si l'on veut recourir à un test sérique spécifique du facteur IX ou du facteur X. Le sédiment recueilli dans le second tube centrifugé servira à la préparation de la suspension de plaquettes.

b) 4 ml. de sang veineux dans un tube de verre ordinaire, contenant 4 billes de verre : ce tube est bouché et agité jusqu'à ce que le sang coagule; le tube est alors placé au bain-marie à 37° pendant 2 heures; puis centrifugé à 2.000 tours par minute pendant 10 minutes; on prélève alors le sérum, source de facteur VII, de facteur IX et de facteur X.

2° Préparation des Réactifs.

a) La suspension de plaquettes.

Le sédiment plaquettaire obtenu après double centrifugation est aspiré à la pipette et lavé deux fois de suite dans du sérum physiologique dans lequel il est mis en suspension à l'aide d'une baguette de verre siliconé; chaque lavage est terminé par une centrifugation à 3.000 tours par minute pendant 10 minutes. Après le second lavage, les plaquettes sont remises en suspension dans un volume de sérum physiologique égal au tiers du volume initial de plasma. La suspension doit être utilisée dans les 24 heures et conservée à 4° avant usage.

b) Le plasma aluminé, est un plasma citraté siliconé déplaqueté adsorbé par un gel d'hydroxyde d'alumine.

L'hydroxyde d'alumine est préparé en dissolvant 76,7 gr. de sulfate d'ammonium et d'aluminium $(\text{SO}_4)_2 (\text{NH}_4) (\text{Al}) - 12 \text{H}_2\text{O}$ dans 300 ml. d'eau distillée chauffée à 58° dans un flacon de 2 litres. Dans un autre flacon de 1 litre, on dissout 22 gr. de sulfate d'ammonium $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ dans 600 ml. d'eau distillée chauffée progressivement à 63° avant d'ajouter 100 ml. d'une solution ammoniacale à 50 % (0,88 gr.); on agite vigoureusement et on ajoute la seconde solution à la première dans le premier flacon de façon à réaliser un volume total de un litre. On agite pendant 10 minutes en maintenant la température de 58° et l'on voit se former un gel qu'on laisse sédimenter. Le gel sédimenté est lavé 5 fois : une première fois dans de l'eau ammoniacale (0,44 ml. d'ammoniac à 50 % pour 1.500 ml. d'eau distillée), la seconde fois dans une eau ammoniacale 2 fois plus concentrée (0,88 ml. d'ammoniac à 50 % pour 1.500 ml. d'eau distillée) et les 3 autres fois par de l'eau distillée. (1.500 ml.). Après chaque lavage, on laisse déposer le gel et on élimine les eaux de lavage. On doit vérifier que l'eau du 5° lavage a un pH de 7 et se trouve privée d'azote (réaction de NESSLER) Après le dernier lavage, on remet le gel en suspension dans une quantité minime d'eau distillée, suffisante pour permettre une aspiration par pipette.

On cherche alors la dose adéquate d'hydroxyde d'alumine pour adsorber le plasma citraté siliconé déplaqueté; cette dose est le plus souvent de 0,04 ml. de suspension d'hydroxyde d'alumine pour 1 ml. de plasma; on agite pendant 3 minutes le tube où ce mélange est effectué, en le chauffant à 37°, puis on le centrifuge 3 minutes à 3.000 tours par minute, et l'on vérifie que le temps de Quick du plasma décanté est de l'ordre de 2 minutes; s'il est inférieur à 1 minute, on fait une seconde et au besoin une troisième adsorption; s'il est supérieur à 4 minutes, on refait une adsorption avec une dose moindre d'hydroxyde d'alumine. Le plasma aluminé est dilué au 1/5 en sérum physiologique, avant usage.

c) Le Sérum est prélevé sur le tube de sang recueilli en présence de billes de verre après 2 heures de sédimentation et 10 minutes de centrifugation à 2.000 tours par minute. Le sérum est dilué au 1/10 en sérum physiologique avant usage.

d) Le Substrat est le plasma citraté siliconé et déplaqueté du témoin avant l'adsorption.

e) La solution calcique est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

3° Exécution de la Réaction.

On prépare 5 séries de 6 tubes placés au bain-marie à 37° et contenant chacun 0,1 ml. de substrat; on dispose également au bain-marie un tube contenant la solution calcique.

Puis dans un autre tube, on prépare un premier mélange d'incubation comportant :

- 0,3 ml. de plasma aluminé témoin dilué au 1/5
- 0,3 ml. de sérum témoin dilué au 1/10
- 0,3 ml. de suspension de plaquettes du témoin
- 0,3 ml. de $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ M/40.

A chaque minute, un premier opérateur prélève avec pipettes différentes, 0,1 ml. de ce mélange et 0,1 ml. de solution calcique et les verse dans le tube correspondant de la première série de 6 tubes, pendant qu'un second opérateur chronomètre le temps que le plasma substrat met à coaguler. L'opération est recommencée avec un second mélange d'incubation où le plasma du témoin est remplacé par celui du malade, avec un troisième mélange où le sérum du témoin est remplacé par celui du malade, avec un quatrième mélange où ce sont les plaquettes du malade qui remplacent celles du témoin, et avec un cinquième mélange où tous les éléments sont empruntés au malade. Chaque fois qu'un nouveau mélange d'incubation est réalisé, une nouvelle série de 6 tubes est utilisée pour les mesures des temps de coagulation du substrat.

4^e. Lecture et Interprétation des résultats.

Les temps de la 1^{re} série de tubes sont ceux du tests global du témoin, ceux de la seconde série expriment le test plasmatique du malade, ceux de la troisième série son test sérique, ceux de la quatrième série son test plaquettaire et ceux de la cinquième série le test global du malade.

Le test global a été effectué par les auteurs chez 50 témoins et leur a permis de définir une aire de dispersion des valeurs et une moyenne. A la 1^{re} minute, les temps varient de 42" à 140" avec une moyenne de 65"; à la 6^e minute ils ne varient plus que de 8" à 14" avec une moyenne de 11".

Les auteurs ont relevé un trouble du test plasmatique dans les déficits en facteur VIII (hémophilie A) et en facteur V, un trouble du test sérique dans les déficits en facteur VII, IX et X.

Pour distinguer un déficit de facteur VII d'un déficit en facteur IX, ils ne proposent pas d'autre caractère distinctif que l'allongement du temps de Quick observé uniquement quand le facteur VII fait défaut. Pour distinguer le trouble sérique des déficits en facteurs IX et X, ils proposent d'ajouter au sérum du plasma sulfaté qui corrige le trouble du test sérique lorsque le facteur X fait défaut et ne corrige rien quand c'est le facteur IX qui manque.

MIALE et WILSON ont également proposé de bloquer la réaction à la 6^e minute quand le temps est le plus court, et d'établir, par une série de dilutions du mélange d'incubation, une courbe de dilution de la thromboplastine formée qui permet de transcrire les temps en taux d'activité thromboplastinique.

La technique de MIALE et WILSON reste très voisine de celles de BIGGS et DOUGLAS. Cependant, MIALE et WILSON ont simplifié les prélèvements de sang en n'utilisant que 2 tubes, l'un pour le sérum, et l'autre qui sert à la fois à la préparation des plaquettes, du plasma aluminé et du substrat.

La préparation de l'hydroxyde d'alumine et l'adsorption par ce gel constituent l'étape la plus longue et la plus délicate de cette technique; car ces auteurs ont eu le mérite de mettre en évidence les dangers d'une adsorption simplifiée, l'hydroxyde d'alumine risquant, suivant les circonstances, d'adsorber trop (en adsorbant jusqu'à 5 % de facteur V et jusqu'à 20 % de facteur VIII) ou de ne pas adsorber assez, laissant alors persister un peu de prothrombine. De plus, le sérum recueilli sur billes de verre n'est pas toujours entièrement débarrassé de prothrombine et de facteur V comme l'ont fait remarquer MIALE et WILSON.

Enfin, la préparation de la suspension de plaquettes, qui doit être utilisée dans les 24 heures, constitue, comme dans les techniques de BIGGS et DOUGLAS, un écueil à l'utilisation courante.

IV - Technique de DUCKERT, FLUCKIGER et KOLLER

(Acta Haematologica 1954-12-197)

Le principe en est le même que celui des techniques précédentes, mais plusieurs des réactifs biologiques sont préparés différemment. Ainsi le plasma n'est plus adsorbé par de l'hydroxyde d'alumine, mais par du sulfate de baryum, adsorbant plus simple à utiliser et plus sélectif puisqu'il adsorbe mieux la prothrombine, le facteur VII et le facteur IX et n'adsorbe que des traces de facteur V et de facteur VIII. Mais l'usage du sulfate de baryum exige que l'on recoure à du plasma oxalaté et non citraté; le tube est siliconé avant d'être oxalaté afin que l'on puisse préparer la suspension plaquettaire. Le plasma et le sérum sont dilués dans une solution tampon à l'acétate de Véronal au lieu de l'être en simple sérum physiologique. Enfin, le substrat est le plasma d'un sang décalcifié par une résine échangeuse d'ions.

1° Prélèvement du Sang.

On recueille le sang à examiner dans 2 tubes différents.

a) **9 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube siliconé et oxalaté, contenant 1 ml. d'oxalate de soude M/10. On centrifuge dans une centrifugeuse à froid, pendant 30 minutes à 2.800 tours par minute. Le plasma surnageant déplaqueté sert à préparer le plasma sulfaté; la couche plasmatisque riche en plaquettes, située au-dessus des globules rouges sert à préparer la suspension plaquettaire.

b) **3 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube de verre ordinaire, qui séjourne 2 heures à 37° et qu'on centrifuge avant d'utiliser son sérum.

2° Préparation des réactifs.

a) **Le plasma sulfaté** est le plasma du sang siliconé et oxalaté, centrifugé de façon à être déplaqueté et adsorbé par du sulfate de Baryum.

On utilise 30 mgr. de $\text{SO}_4 \text{Ba}$ Merck pour 1 ml. de plasma oxalaté dans un tube ordinaire et l'on agite le mélange pendant 5 minutes à la température du laboratoire à l'aide d'une baguette de verre. On centrifuge alors, on recueille le plasma surnageant et on s'assure que son temps de Quick est supérieur à 30 minutes; sinon on procède à une nouvelle adsorption. Ce plasma adsorbé peut être congelé à -30° ; avant usage il doit être dilué au 1/25 dans une solution tampon à l'acétate de Véronal à pH 7,35. Ce plasma constitue la source de globuline antihémothéophile et de facteur V.

b) **La suspension plaquettaire** est préparée à partir de la couche plasmatisque sus-jacente au culot globulaire après centrifugation du sang siliconé oxalaté. Cette couche plasmatisque, riche en plaquettes, est aspirée à l'aide d'une pipette et recueillie dans un tube siliconé où elles sont lavées à plusieurs reprises au sérum physiologique citraté à l'aide de citrate de soude à 3,65 %. Après 3 lavages, les plaquettes sont remises en suspension dans du sérum physiologique. La suspension doit être utilisée dans les 24 heures; elle doit comporter environ 50.000 plaquettes par ml.

c) Le **Sérum** est obtenu à partir du sang recueilli sur tube ordinaire, laissé 2 heures à 37° et centrifugé. Ce sérum peut être congelé à — 30°, avant usage il doit être dilué au 1/10 dans une solution tampon à l'acétate de Véronal à pH 7,35. Ce sérum est la source de facteur VII et de facteur IX ou antihémophilique B.

d) La **solution calcique** est du $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ M/40.

e) Le **substrat** est du plasma humain obtenu par centrifugation d'un sang recueilli dans un tube en matière plastique et aspiré par une pompe à vide, à travers un filtre de résine échangeuse d'ions Dowex 50. Ce sang est ainsi décalcifié et le plasma sert de substrat apportant tous les facteurs sauf le calcium. Ce substrat peut être gardé congelé à — 30°.

3° Exécution de la Réaction.

On prépare au bain-marie à 37°, une série de 5 tubes contenant chacun 0,1 ml. de substrat décalcifié.

On prépare alors dans un autre tube le mélange d'incubation comportant :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/25
- 0,3 ml. de suspension de plaquettes
- 0,3 ml. de sérum dilué au 1/10
- 0,3 ml. de solution calcique.

Un seul opérateur peut déclencher le chronomètre et prélever, toutes les 2 minutes, 0,1 ml. du mélange d'incubation qu'il introduit dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat. Il n'y a pas besoin de rajouter du $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$, lorsque le substrat a été décalcifié par le Dowex 50. Les temps trouvés à chacune de ces mesures sont notés.

4° Lecture et interprétation des Résultats.

Les temps de coagulation du substrat trouvés lors des mesures pratiquées de 2 minutes en 2 minutes sont pour DUCKERT de l'ordre de 50 secondes à la 2^e minute, puis s'abaissent au temps minimum de 12" ou 13" dès la 4^e ou la 6^e minute. DUCKERT a pu établir une aire de dispersion des valeurs chez 25 sujets normaux : cette aire est en forme de L.

DUCKERT propose d'exprimer comme résultat pour chaque test non seulement la valeur du temps de coagulation le plus court, mais aussi le temps d'incubation nécessaire pour arriver à ce temps.

Le temps de coagulation dépend de la quantité de thromboplastine formée et le temps d'incubation de la vitesse de formation de la thromboplastine. Par des expériences de dilutions successives des différents réactifs, DUCKERT et ses collaborateurs ont montré que la dilution des plaquettes allongeait plus le temps de coagulation que le temps d'incubation, qu'à l'inverse le sérum allongeait plus le temps d'incubation que le temps de coagulation, et que la dilution du plasma allongeait les deux temps. Il en conclut que les plaquettes interviennent surtout dans la quantité de thromboplastine formée, que les facteurs sériques, en particulier le facteur antihémophilique B, agissent surtout sur la vitesse de la formation, et que les facteurs plasmatiques et plus spécialement la globuline antihémophilique, jouent autant dans la vitesse de formation que dans la quantité de thromboplastine formée. Quant au chlorure de calcium, il allonge aussi bien le temps de coagulation que le temps d'incubation lorsqu'il est trop concentré ou trop dilué : sa concentration optima est de 1/160 M, réalisée quand on apporte 0,3 ml. de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ M/40 pour 0,12 ml. de mélange d'incubation.

Le mérite de DUCKERT et de ses collaborateurs est d'avoir utilisé le sulfate de baryum comme adsorbant au lieu de l'hydroxyde d'alumine. Le sulfate de baryum est d'abord un produit qu'il est beaucoup plus aisé de se procurer ; de plus, c'est un adsorbant plus rigoureux et plus spécifique que l'hydroxyde d'alumine et l'interprétation des résultats risque moins d'être faussée.

Leur autre mérite est d'avoir bien mis en évidence l'influence des divers facteurs sur le temps d'incubation et le temps minimum de coagulation, et d'avoir distingué leurs effets sur la vitesse de formation de la thromboplastine et la quantité de thromboplastine formée, ce qui les a conduits à préciser les dilutions optima pour chaque réactif.

Mais leur technique reste délicate à réaliser aussi bien par la préparation de la suspension plaquettaire que par celle du substrat obtenu par passage à travers une résine échangeuse d'ions.

V - Technique de VERSTRAETE et VANDENBROUCKE

(Acta Medica Scandinavica 1956-155-37)

Le principe est le même que celui de la technique de BIGGS et DOUGLAS, mais l'adsorption du plasma est faite par du sulfate de baryum comme dans la technique de DUCKERT, ce qui oblige à recueillir du sang en milieu oxalaté; à la différence de cette dernière technique, la suspension de plaquettes est obtenue à partir d'un plasma citraté; les dilutions de plasma et de sérum sont faites dans une solution tampon à l'Imidazole. Quant au substrat, il est obtenu de façon très simple à partir du plasma déplaqueté du témoin.

1° Prélèvement du Sang.

Le sang est recueilli dans 3 tubes différents :

— **9 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube siliconé et citraté, contenant 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %. Ce tube est centrifugé en centrifugeuse à froid pendant 15 minutes à 1.500 tours par minute, puis le plasma est centrifugé dans un nouveau tube siliconé à 3.000 tours par minute pendant 30 minutes; le culot plaquettaire est recueilli et servira pour la suspension plaquettaire.

— **9 ml. de sang veineux** sont recueillis sur 1 ml. d'oxalate de soude à 1,38 %; le sang est centrifugé 30 minutes à 3.000 tours et le plasma surnageant déplaqueté sert de source au plasma sulfaté pour le témoin et le malade et au substrat pour le témoin.

— **3 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube ordinaire maintenu 24 heures au bain-marie à 37° avant que le sérum soit utilisé.

2° Préparation des Réactifs.

— **La suspension de plaquettes** est obtenue après une double centrifugation du sang citraté en tube siliconé et en centrifugeuse à froid; le culot plaquettaire est recueilli après décantation du plasma, puis lavé 3 fois dans du sérum physiologique et remis en suspension dans du sérum physiologique: on cherche à obtenir une concentration de 800.000 plaquettes par mm³. Cette suspension plaquettaire peut être utilisée immédiatement ou conservée une semaine à — 10°.

— **Le Plasma sulfaté** est obtenu à partir du sang oxalaté soumis à une double centrifugation. Le plasma déplaqueté et décanté est adsorbé par du sulfate de baryum Baker à raison de 50 mgr. de SO₄ Ba pour 1 ml. de plasma (mélange à incubé 10 minutes à 37°), le temps de Quick du plasma adsorbé doit être supérieur à 10 minutes. Le plasma adsorbé est dilué au 1/5 dans du sérum physiologique avant usage.

— **Le Sérum** est recueilli à partir du sang qu'on a laissé coaguler en tube ordinaire et qu'on a maintenu 24 heures à 37°. Ce sérum peut alors être congelé; avant usage il est dilué au 1/10 dans du sérum physiologique ou dans une solution tampon à l'Imidazole à pH 7,4.

- La solution calcique est du $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ M/40.
- Le substrat est le plasma oxalaté déplaqueté du témoin.

3° Exécution de la réaction.

Pour chaque test on prépare au bain-marie à 37° une série de 8 tubes, contenant chacun 0,1 ml. de substrat.

On prépare alors dans un autre tube le mélange d'incubation avec :

- 0,3 ml. de suspension de plaquettes
- 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/5
- 0,3 ml. de sérum dilué au 1/10
- 0,3 ml. de solution calcique.

Chaque minute, un opérateur prélève 0,1 ml du mélange et 0,1 ml. de solution calcique et introduit ces 2 réactifs dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat. Un second opérateur chronomètre le temps de coagulation du substrat.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés à chaque minute d'incubation chez le témoin, sont pour VERSTRAETE de l'ordre de 80" à la 1^{re} minute, puis atteignent 12 à 13" à la 7^e minute et gardent cette valeur minima jusqu'à la 15^e ou 20^e minute; on voit alors les temps s'allonger pendant 1^{re} heure qui suit et redevenir aussi longs que les temps initiaux au bout de 2 heures, comme s'il se produisait 2 phases successives d'activation et de dégradation de la thromboplastine. Les auteurs trouvent que le manque de facteur antihémophilique (facteur A plasmatique), le manque de facteur Christmas (facteur B sérique) et le manque de plaquettes entraînent des troubles importants de la vitesse de formation de la thromboplastine et de la quantité de thromboplastine formée, alors que le manque de facteur V n'entraîne pas de trouble de la vitesse de formation mais un petit trouble de la quantité de thromboplastine formée, qui diminue très rapidement à partir de la 5^e minute, comme si l'activité de la thromboplastine se dégradait plus rapidement que normalement.

Par contre, les auteurs n'ont trouvé aucune perturbation du T.G.T. par manque de facteur V.

La technique de VERSTRAETE, très voisine de celle de DUCKERT, puisqu'elle utilise l'adsorption du plasma par le sulfate de baryum, est plus simple à exécuter pour la préparation du substrat emprunté au même tube que le plasma sulfaté témoin. Mais cette technique reste néanmoins délicate dans la mesure où elle exige chaque fois de préparer une suspension des plaquettes du malade et une suspension des plaquettes du témoin.

VI - Technique de SOULIER et Madame LARRIEU

(Acta Haematologica 1955-14-160)

Le principe est le même que celui de la technique de BIGGS et DOUGLAS, mais les modalités se rapprochent des techniques de DUCKERT et de VERSTRAETE par le fait que le plasma est adsorbé par du sulfate de baryum : les dilutions de plasma et de sérum sont aux mêmes taux que celles proposées par VERSTRAETE, et se font dans le tampon à l'acétate de Véronal proposé par VERSTRAETE; le substrat est tout simplement le plasma oxalaté déplaqueté du témoin; la suspension de plaquettes est effectuée dans du Complexon.

1° Prélèvement du Sang.

On prélève au malade et à un témoin :

— 9 ml. de sang veineux dans un tube siliconé et citraté (1 ml. de citrate de soude à 4 %), destiné à préparer la suspension de plaquettes.

— 9 ml. de sang veineux dans un tube oxalaté en verre ordinaire, contenant 1 ml. d'oxalate de soude à 1,38 % ou le résidu sec de 1 ml. de mélange de Wintrobe (oxalates d'ammonium à 1,2 % et de potassium à 0,8 %). C'est la source du plasma sulfaté.

— 3 ml. de sang veineux dans un tube ordinaire contenant 2 gouttes de thromboplastine cérébrale de Quick activée par 15' d'incubation à 37°. Ce tube coagule rapidement; il est laissé 2 heures au bain-marie et fournira le sérum.

2° Préparation des Réactifs.

— La suspension de plaquettes est obtenue à partir du sang citraté en tube siliconé : ce tube est d'abord centrifugé 5 minutes à 1.500 tours par minute; le plasma surnageant est prélevé et centrifugé, dans un autre tube siliconé, 20 minutes à 3.000 tours par minute. Le culot plaquettaire est lavé 2 fois de suite dans du sérum physiologique, puis remis en suspension dans du Complexon à 1 % par agitation à l'aide d'une baguette de bois. Le volume du complexon doit être le tiers du volume initial de plasma si l'on veut avoir une suspension concentrée de 800.000 plaquettes par mm³.

— Le plasma sulfaté est obtenu à partir du sang oxalaté soumis à une centrifugation rapide (3.000 tours par minute) et prolongée (30 minutes). Le plasma déplaqueté est décanté : on adsorbe alors 1 ml. de plasma par 30 mgr. de sulfate de baryum ; après 5 minutes de mélange à la température du laboratoire, on centrifuge, on prélève le plasma surnageant, on vérifie que son temps de Quick est supérieur à 30 minutes et on le dilue au 1/5 dans une solution tampon à l'acétate de véronal, à pH 7,35; on peut aussi le congeler, non dilué.

— Le sérum est obtenu à partir du sang recueilli sur thromboplastine, laissé 2 heures à l'étuve à 37°, puis 24 heures à la température du laboratoire. On vérifie qu'il ne contient plus de trace ni de prothrombine ni de thrombine; on peut le conserver congelé ou l'utiliser dilué au 1/10 dans la solution tampon à l'acétate de véronal.

— La solution calcique est du Cl² Ca M/40.

— Le substrat est le plasma citraté déplaqueté du témoin.

3° Exécution de la Réaction.

On prépare au bain-marie à 37° une série de 6 tubes contenant chacun 0,1 ml. de substrat.

Dans un autre tube au bain-marie, on fait incuber le mélange suivant :

— 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/5

— 0,3 ml. de sérum thromboplastiné dilué au 1/10

— 0,3 ml. de suspension de plaquettes

— 0,3 ml. de solution calcique

On fait partir un premier chronomètre quand on ajoute la solution calcique. Au bout d'une minute d'incubation, on prélève 0,1 ml. du mélange qu'on introduit en même temps que 0,1 ml. de solution calcique dans le premier tube où se trouve 0,1 ml. de substrat. Puis de 2 minutes en 2 minutes, soit à 1 minute, 3 minutes, 5 minutes, etc..., on effectue de nouveaux prélèvements de mélange et de solution calcique qu'on introduit dans les tubes suivants contenant 0,1 ml. de substrat.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés par SOULIER et Madame LARRIEU sont de l'ordre de 100 secondes à la 1^{re} minute, puis atteignent un maximum de 12 à 16 secondes à la 9^e ou à la 11^e minute.

La courbe des temps obtenus peut être décalée vers la droite si la vitesse de formation de la thromboplastine est ralentie; la courbe reste élevée en plateau, si la quantité de thromboplastine formée est insuffisante.

SOULIER et LARRIEU ont observé des temps plus ou moins retardés quand les plaquettes sont empruntées à une thrombocytopénie ou à l'inverse à une hyperthrombocytose alors que les plaquettes de la thrombasthénie de Glanzmann assurent une génération de thromboplastine normale. De même la formation de thromboplastine est perturbée quand le plasma sulfaté est celui d'un hémophile A, d'un hémophile C ou d'un hypoaccélérinémique.

Cette technique est, comme celle de DUCKERT et de VERSTRAETE, plus facilement exécutable que celle de BIGGS grâce à l'usage du sulfate de baryum comme adsorbant au lieu de l'hydroxyde d'alumine. La préparation de la suspension de plaquettes reste le temps délicat de cette technique que nous avons utilisée personnellement chez 60 sujets témoins et dans un certain nombre de cas pathologiques. Si le test plaquettaire est spécifique des diathèses plaquettaires, le test plasmatique n'est pas spécifique de l'hémophilie A puisqu'il peut être perturbé par un manque de facteur V, et le test sérique, également perturbé par le manque de facteur Stuart, n'est pas spécifique de l'hémophilie B.

VII - Technique de BELL et ALTON

(Nature 1954-174-880)

BELL et ALTON ont proposé une modification de la technique de BIGGS et DOUGLAS, qui consiste à substituer à la suspension plaquettaire de la céphaline, ou extrait chloroformé de cerveau humain, dont ils décrivent la préparation. Ce test ne permet pas l'exploration des fonctions plaquettaires, mais il rend de grands services dans l'inventaire des troubles plasmatiques et sériques, car la céphaline est plus facile à préparer, à standardiser et à conserver que les suspensions de plaquettes; enfin, elle exerce une action moins rapide que les plaquettes sur la formation de la thromboplastine et rend, de ce fait, le test plus sensible.

1° Prélèvements de sang.

On prélève le sang à examiner dans 2 tubes :

— 9 ml. de sang sont prélevés sur 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %. On centrifuge à 3.000 tours par minute pendant 30 minutes; le plasma déplaqueté est recueilli.

— 3 ml de sang sont recueillis dans un tube de verre ordinaire et agités en présence de billes de verre, puis on laisse coaguler et on maintient 2 heures à l'étuve.

2° Préparation des réactifs.

— Le plasma aluminé est le plasma citraté déplaqueté, adsorbé par de l'hydroxyde d'alumine, selon BIGGS et DOUGLAS (environ 0,1 ml. d'hydroxyde d'alumine pour 1 ml. de plasma pendant 3 minutes à 37°). Après l'adsorption, on centrifuge et l'on peut congeler le plasma adsorbé ou l'utiliser en le diluant au 1/10 dans du sérum physiologique.

— La céphaline remplace la suspension plaquettaire. De la cervelle humaine, déshydratée par l'acétone selon la technique de QUICK, est lavée plusieurs fois à l'acétone, jus-

qu'à ce que la négativité de la réaction de LIEBERMANN-BURCHARDT indique la disparition du cholestérol. On extrait alors à la température du laboratoire 1 gramme de poudre sèche par 50 ml. de chloroforme, et l'on obtient 300 mgr. de produit actif après évaporation du filtrat. Ce résidu gommeux est remis en suspension dans 50 ml. de sérum physiologique. On pratique une série de dilutions de cette suspension dans du sérum physiologique et on cherche la dilution optima qui, introduite dans le mélange d'incubation à la place de la suspension plaquettaire, donne un temps minimum de l'ordre de 10 secondes lors de la réaction de génération de thromboplastine. Cette dilution est, le plus souvent, de l'ordre du 1/100 pour un temps minimum de 10'' atteint en 4 à 5 minutes. Une fois congelée, la solution concentrée, avant toute dilution, peut être conservée à — 30° pendant des mois sans perdre son activité. La dilution optima avant utilisation doit être recherchée pour chaque lot de céphaline.

— Le substrat est le plasma citraté déplaqueté du témoin.

— La solution calcique est du $\text{Cl}^2 \text{Ca M}/40$.

3° Exécution de la réaction.

Toutes les réactions s'effectuent dans des tubes au bain-marie à 37°. Le mélange d'incubation comporte :

- 0,3 ml. de plasma aluminé dilué au 1/5
- 0,3 ml. de sérum dilué au 1/10
- 0,3 ml. de céphaline diluée au 1/100
- 0,3 ml. de $\text{Cl}^2 \text{Ca M}/40$.

A chaque minute on prélève avec 2 pipettes différentes 0,1 ml. du mélange d'incubation et 0,1 ml. de $\text{Cl}^2 \text{Ca M}/40$ que l'on introduit dans un tube contenant 0,1 ml. de substrat.

La technique est exécutée successivement avec le sang témoin et avec le sang du malade : pour ce dernier, on peut exécuter par substitution un test plasmatique (avec sérum témoin) et un test sérique (avec plasma témoin). Cette technique supprime évidemment le test plaquettaire.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés avec cette technique sont au début de l'ordre de 60 à 100 secondes et à la fin de la réaction de l'ordre de 12 à 13 secondes. La courbe des temps est comparable à celle obtenue quand on utilise une suspension de plaquettes. Cette courbe est normale dans les diathèses palsmatiques; elle est anormale dès que manque un facteur plasmatique (facteur antihérophilique A ou facteur V) ou un facteur sérique (facteur antihérophilique B).

Le test plasma-céphaline n'est pas spécifique de l'hémophilie A et le test sérum-céphaline n'est pas d'avantage spécifique de l'hémophilie B. La technique de BELL et ALTON présente les inconvénients signalés de l'adsorption du plasma par l'hydroxyde d'alumine. Cependant l'usage de la céphaline simplifie la technique en évitant la préparation de la suspension de plaquettes; la préparation de la céphaline doit être néanmoins minutieuse; mais la céphaline constitue un réactif qu'on peut conserver indéfiniment à l'état congelé.

VIII - Technique de BOUNAMEAUX

(Acta Haematologica 1957-17-355)

Son principe est le même que celui de la technique de BELL et ALTON : la suspension de plaquettes est remplacée par un réactif standard d'action équivalente, mais la céphaline d'origine cérébrale est ici remplacée par un hémolysat de globules rouges dont QUICK a montré l'activité comparable

à la céphaline. Par ailleurs les modalités techniques sont les mêmes que celles définies par DUCKERT et KOLLER. Il s'agit donc de la technique de DUCKERT modifiée par la substitution d'un hémolysat de globules rouges à la suspension plaquettaire.

1° Prélèvement du sang.

On recueille le sang dans 2 tubes différents :

— **9 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube oxalaté contenant 1 ml. d'oxalate de soude M/10. Après une centrifugation de 30 minutes à 2.800 tours par minute, le plasma déplaqueté est prélevé pour être sulfaté.

— **3 ml. de sang veineux** sont recueillis dans un tube de verre ordinaire; on laisse coaguler et séjourner à l'étuve à 37° pendant 2 heures; on le centrifuge alors et on prélève le sérum.

2° Préparation des réactifs.

— Le **plasma sulfaté** est le plasma déplaqueté du témoin ou du malade qu'on adsorbe avec 30 mgr. de $\text{SO}_4 \text{ Ba}$ Merck pour 1 ml. de plasma oxalaté; on agite le mélange pendant 5 minutes à la température du laboratoire, on recueille le plasma après centrifugation, on s'assure que le temps de Quick est supérieur à 30 minutes, on le dilue au 1/25 dans une solution tampon à l'acétate de véronal.

— Le **sérum** est obtenu à partir du sang complet coagulé, laissé 2 heures à l'étuve et centrifugé. Il doit, avant usage, être dilué au 1/10 dans la solution tampon à l'acétate de Véronal.

— L'**Hémolysat de globules rouges** peut être obtenu à partir d'une suspension de globules rouges congelée, qui libère une thromboplastine incomplète quand on la décongèle. Cette suspension est alors lavée 4 fois en sérum physiologique avant d'être remise en suspension; on doit s'arranger pour que cette suspension compte 400.000 globules rouges par ml. Cet hémolysat peut être remplacé par un extrait à l'éther des érythrocytes, contenant également la thromboplastine incomplète : à un culot d'hématies lavées 4 fois de suite au sérum physiologique, on ajoute un volume égal d'éther et on agite 3 minutes; on centrifuge, on recueille le liquide surnageant et on laisse évaporer l'éther sous vide. Le résidu est remis en suspension dans du sérum physiologique et dilué de façon que 0,1 ml. de suspension coagule 0,1 ml. de plasma déplaqueté en présence de 0,1 ml. de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ M/40 en 60 secondes à 37°.

— La **solution calcique** est du $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ M/40.

— Le **substrat** est du plasma humain recueilli sur Dowex 50 selon la technique de DUCKERT. Il peut être indéfiniment conservé à — 30°.

3° Exécution de la réaction.

On prépare au bain-marie à 37° une série de tubes contenant 0,1 ml. de substrat.

On mélange dans un autre tube :

— 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/25

— 0,3 ml. de sérum dilué au 1/10

— 0,3 ml. d'hémolysat de globules rouges

— 0,3 ml. de solution calcique.

On fait partir le chronomètre et toutes les 2 minutes, on prélève 0,1 ml. du mélange qu'on introduit dans un tube contenant 0,1 ml. de substrat.

4° Lecture et Interprétation des résultats.

Les résultats chez les sujets normaux sont pratiquement les mêmes qu'avec la technique de DUCKERT.

En pathologie, le test est troublé de la même façon dans les mêmes diathèses plasmatiques, mais il n'est évidemment pas perturbé dans les diathèses plaquettaires.

La préparation de l'hémolysat de globules rouges n'est pas plus aisée que celle de la céphaline cérébrale, mais la source sanguine est plus facile à se procurer.

Cette technique est plus simple que celle de DUCKERT puisqu'elle évite les difficultés de la préparation de la suspension plaquettaire : elle présente la même rigueur du fait que l'adsorbant choisi est aussi le sulfate de baryum.

IX - Technique de Madame LARRIEU

(Revue du Praticien 1956-6-21-2307)

(Revue d'Hématologie 1957-12-199)

Par son principe, cette technique s'inspire de celle de BELL et ALTON : la suspension de plaquettes étant remplacée par de la céphaline dans le mélange d'incubation, la génération de thromboplastine ne dépend plus que des facteurs plasmatiques. La céphaline utilisée par Madame LARRIEU est soit un extrait chloroformé, soit un extrait alcoolique de thromboplastine cérébrale. Les modalités techniques sont celles de SOULIER et Madame LARRIEU, le plasma étant adsorbé par du sulfate de baryum.

1° Prélèvement du sang.

On se contente de recueillir :

— **10 ml. de sang veineux** dans un tube de verre ordinaire oxalaté (résidu sec de 1 ml. de mélange de Wintrobe), tube qu'on centrifuge pendant 20 minutes à 3.000 tours par minute et dont le plasma déplaqueté sera sulfaté.

— **3 ml. de sang veineux** dans un tube ordinaire contenant 2 gouttes de thromboplastine, tube qu'on laisse 4 heures au bain Marie à 37° avant d'en aspirer le sérum.

2° Préparation des réactifs.

— Le **plasma sulfaté** est le plasma oxalaté déplaqueté adsorbé par 30 mgr. de SO_4 Ba pour 1 ml. de plasma pendant 5 minutes. Le tube est ensuite centrifugé, on vérifie que son temps de Quick est supérieur à 30 minutes, on le congèle ou on le dilue au 1/5 dans un tampon à l'acétate de véronal avant de l'utiliser.

— Le **sérum** est recueilli dans le second tube après 4 heures de séjour au bain-marie à 37°. Il peut être congelé ou dilué au 1/10 dans un tampon à l'acétate de véronal avant d'être utilisé.

— La **céphaline** est obtenue à partir de l'extrait acétoné de cerveau de QUICK :

• L'**extrait alcoolique** est obtenu en traitant 2 gr. d'extrait acétoné par 100 ml. d'alcool absolu une première fois, puis 20 ml. d'alcool absolu une seconde fois. Le résidu obtenu par évaporation est dissout dans le toluol (2 ml.). La solution surnageante est traitée par l'acétone jusqu'au maximum de précipité.

• L'**extrait chloroformé** est préparé selon BELL et ALTON : 1 gr. d'extrait acétoné de cerveau humain est ajouté à 50 ml. de chloroforme, sous agitation constante, pendant 30 minutes à la température du laboratoire. Le résidu, de couleur brune, est repris en sérum physiologique (50 ml) et donne une suspension laiteuse homogène. Elle peut être conservée à — 20°, ou utilisée une fois diluée. La dilution optima est celle qui donne le temps de céphaline le plus court (la dilution optima peut varier de 1/40 à 1/160).

— Le **substrat** est le plasma oxalaté déplaqueté du témoin.

— La **solution calcique** est du Cl_2 Ca M/40.

3° Exécution de la réaction.

On dispose une série de 6 à 7 tubes au bain-marie et l'on introduit dans chaque tube 0,1 ml. de substrat.

Puis on prépare le mélange à incuber en ajoutant :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/10
- 0,3 ml. de sérum dilué au 1/5
- 0,3 ml. de suspension de céphaline diluée
- 0,3 ml. de solution calcique.

On fait partir un premier chronomètre et toutes les 2 minutes, soit à 1 minute, 3 minutes, 5 minutes, etc... on prélève 0,1 ml. du mélange et 0,1 ml. de solution calcique qu'on introduit dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés avec les sangs normaux sont de l'ordre de 60 à 100 secondes à la 1^{re} minute, de l'ordre de 12 à 16 secondes à la 9^{re} minute. La courbe des temps est normale dans les maladies plaquettaires, alors qu'elle est perturbée dans une série de diathèses plesmatiques. Le test plasma-céphaline (avec sérum témoin) est anormal dans l'hémophilie A et dans l'hypoaccélélinémie, le test sérique (avec plasma témoin) est anormal quand manque le facteur antihémophilique B. Un anticoagulant circulant peut allonger les temps à la fois dans le test plasmatique et dans le test sérique.

Beaucoup plus simple à exécuter que le test de BIGGS plaquettes, le test de BIGGS céphaline exige néanmoins une préparation minutieuse de la céphaline qui doit être diluée de façon optimale; mais ce réactif, non dilué, peut être standardisé, garder indéfiniment son activité à l'état congelé, et constituer ainsi un réactif valable pour toute une série de réactions.

Le test plasmatique est plus spécifique que le test global, mais ne permet pas de distinguer le manque de facteur A du manque de proaccéléline; quand au test sérique, il peut être perturbé non seulement par un manque de facteur B, mais aussi par un manque de facteur Stuart, facteur encore non décrit quand Madame LARRIEU a proposé sa réaction.

X - SCREENING-TEST de HICKS et PITNEY

(British Journal of Haematology 1957-2-227)

Son principe est de simplifier le test global-céphaline en appréciant globalement le pouvoir thromboplastinoformateur de tous les facteurs plasmatiques contenus dans le plasma déplaqueté en présence de céphaline et de calcium. On évite donc l'adsorption du plasma et l'adjonction de sérum, ce qui simplifie considérablement la technique, mais on ne peut recourir à aucune épreuve spécifique.

1° Prélèvement du sang.

Le sang à examiner et le sang témoin sont prélevés dans un seul tube siliconé et citraté à raison de 1 ml. de citrate de soude à 3,8 % pour 9 ml. de sang. Le sang est centrifugé 15 minutes à 2.000 tours par minute de façon à fournir un plasma déplaqueté.

2° Préparation des réactifs.

— Le **plasma déplaqueté** est recueilli par décantation du tube précédent après centrifugation; il peut être congelé ou utilisé immédiatement après dilution au 1/20 dans la solution tampon de Michaelis à l'acétate de Véronal.

— La **céphaline** est préparée selon BELL et ALTON, c'est le résidu de l'extrait chloroformé de cerveau humain desséché par l'acétone et remise en suspension dans le tampon de Michaelis. Elle doit être diluée à la dilution optimale (1/40 à 1/160).

— La **solution calcique** est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

— Le **substrat** est le plasma citraté déplaqueté du témoin.

3° Exécution de la réaction.

On dispose une série de 10 tubes au bain-marie à 37° pour le malade et une série équivalente pour le témoin. Dans chaque tube on introduit 0,1 ml. de substrat.

Dans un plus grand tube, au bain Marie à 37°, on mélange :

— 0,5 ml. de plasma à examiner dilué au 1/20

— 0,5 ml. de céphaline

et après une minute d'incubation :

— 0,5 ml. de $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

On fait alors partir le chronomètre et de 2 minutes en 2 minutes on prélève 0,1 ml. du mélange pour l'introduire avec 0,1 ml. de $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat. Un autre chronomètre permet de mesurer le temps de coagulation du substrat,

L'opération est effectuée successivement avec le plasma du malade et le plasma du témoin.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés pour les sujets normaux sont à l'ordre de 100" à la 2^e minute, ils atteignent à la 8^e ou la 10^e minute, un temps minimum qui peut varier de 12" à 16". Un allongement des temps peut se produire par suite d'un ralentissement de formation de la thromboplastine ou d'une insuffisance de la quantité de thromboplastine formée. Ce trouble peut s'observer dans l'hémophilie A, dans l'hémophilie B ou l'hémophilie C sans qu'il soit possible de distinguer ces 3 diathèses. Le screening test, selon HICKS et PITNEY, serait peu sensible aux variations du facteur Hageman, de la proaccélélerine et du facteur Stuart; il n'est évidemment pas sensible aux variations des plaquettes.

Le Screening-test a l'avantage de sa simplicité, mais il paraît beaucoup moins sensible que les tests précédents dans le dépistage des diathèses frustes, et il ne permet aucun diagnostic spécifique : en particulier, il ne permet pas de distinguer un hémophile B d'un hémophile A.

XI - Technique selon BIGGS, EVELING et RICHARDS pour le dosage de la globuline anti-hémophilique

British Journal of Haematology 1955-1-20)

avec la modification apportée par BIGGS

(The Lancet - 1957-p. 311)

Le **principe** proposé par ces auteurs est d'effectuer un test plasmatique en présence de sérum témoin, de phosphatide et d'un excès de facteur V ou proaccélélerine, afin que la globuline antihémophilique ou facteur antihémophilique A constitue la seule variable. On compare alors les temps obtenus.

nus avec le plasma à examiner à ceux obtenus avec la préparation standard de globuline antihémophilique de BIDWELL d'origine animale à différentes dilutions; la courbe de dilution du témoin permet d'exprimer les temps trouvés en taux de globuline antihémophilique. Le réactif qui apporte un excès de facteur V est un plasma humain adsorbé par l'hydroxyde d'alumine et précipité par le sulfate d'ammonium entre 33 % et 50 % de saturation.

1° Prélèvement de sang.

Au sujet à examiner et à un témoin, on prélève 9 ml. de sang veineux dans un tube ordinaire contenant 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %. On centrifuge pendant 15 minutes à 3.000 tours par minute; le plasma déplaqué sera adsorbé par l'hydroxyde d'alumine; une partie du plasma citaté déplaqué du témoin sera utilisée comme substrat.

A un témoin, on prélève 3 ml. de sang veineux qu'on laisse coaguler dans un tube ordinaire incubé 3 heures à l'étuve à 37° puis gardé 12 heures à 4° avant que l'on recueille son sérum; on prélève également 500 ml. de sang veineux sur 50 ml. de citrate de soude à 3,8 % pour la préparation du plasma aluminé.

2° Préparation des Réactifs.

— Le plasma aluminé, source de globuline antihémophilique, est obtenu à partir du plasma citaté et déplaqué du malade, puis du témoin, et adsorbé par l'hydroxyde d'alumine selon BIGGS et DOUGLAS (0,1 ml. d'hydroxyde d'alumine pour 1 ml. de plasma pendant 3 minutes à 37°). Le plasma adsorbé, dont on vérifie l'allongement du temps de Quick, est recueilli après centrifugation et peut être conservé congelé ou utilisé, à différentes dilutions, dans du sérum physiologique.

— Le plasma témoin aluminé et précipité par le sulfate d'ammonium, source de facteur V, est obtenu à partir de 500 ml. de plasma humain normal citaté. Ce plasma est adsorbé par l'hydroxyde d'alumine selon BIGGS et DOUGLAS, puis on précipite le fibrinogène et la globuline anti-hémophilique par le sulfate d'ammonium à 33 % de saturation; on reprend le plasma surnageant qu'on précipite en faisant passer de 33 % à 50 % la saturation du sulfate d'ammonium. Le précipité est repris dans du sérum physiologique et dialysé 12 heures en sérum physiologique pour être débarrassé de son sulfate d'ammonium. Le facteur V peut alors être lyophilisé, et utilisé en dissolvant 50 mgr de produit lyophilisé dans 10 ml. de solution tampon à l'Imidazole.

— Le phospholipide est une fraction phospholipidique brute de cerveau humain, préparé par la méthode de Folch et remis en suspension à raison de 125 mgr. dans 5 ml. d'eau distillée. Cette suspension est diluée au 1/100 dans du sérum physiologique; elle peut être conservée congelée avant d'être diluée.

— Le sérum est le sérum du sang humain normal coagulé gardé 3 heures à 37° et 12 heures à 4°. Ce sérum peut être lyophilisé; 200 mgr. de poudre sèche sont alors dissouts dans 10 ml. de solution tampon à l'Imidazole, et cette solution doit être gardée 4 heures à la glacière à 4° pour développer son activité maxima.

— La solution calcique est du $\text{Cl}^2 \text{Ca M}/40$.

— Le substrat est un plasma humain normal citaté, déplaqué par une centrifugation de 15 minutes à 3.000 tours par minute et dilué au 1/2 dans du sérum physiologique.

3° Exécution de la réaction.

On prépare au bain Marie à 37° une série de tubes contenant 0,1 ml. de substrat.

On prépare une série de dilution du plasma aluminé à examiner (1/10, 1/20, 1/40, etc...).

On effectue, dans un tube, au bain-marie à 37° le mélange à incuber comportant :

— 0,1 ml. de plasma-aluminé plus ou moins dilué

— 0,1 ml. de sérum

— 0,1 ml. de phospholipide

— 0,1 ml. de facteur V

— 0,1 ml. de $\text{Cl}^2 \text{Ca M}/40$.

On déclenche le chronomètre et au bout de 10 minutes d'incubation, on place le tube dans un bain de glace fondante pour retarder la réaction.

On prélève alors 0,1 ml. du mélange d'incubation et 0,1 ml. de $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ que l'on ajoute simultanément dans un tube contenant 0,1 ml. de substrat.

On répète l'opération avec différentes dilutions de la globuline antihémophilique standard de BIDWELL.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les résultats trouvés en temps peuvent être exprimés en taux de globuline antihémophilique si l'on se reporte à la courbe de dilution de la globuline antihémophilique de Bidwell. Une série de dilutions de ce plasma témoin permet de tracer une courbe de correspondance des taux du témoin et des temps; cette courbe est exponentielle et devient une droite sur un papier semilogarithmique; elle permet, à propos d'un temps trouvé pour le sujet examiné, d'en déduire le taux correspondant de globuline antihémophilique.

Grâce à cette technique Miss BIGGS a trouvé des variations de 60 % à 140 % chez le sujet normal et chez l'hémophile des variations de 0 à 30 %.

Cette technique a l'avantage d'éviter de se référer au plasma d'un hémophile A et même au plasma d'un témoin. Mais ces réactifs restent néanmoins difficiles à préparer ce qui rend le procédé peu applicable à l'usage courant de la clinique. En particulier pour être rigoureuse cette technique exige, qu'avec les réactifs du jour, on retrace chaque fois la courbe de dilution de la globuline antihémophilique étalon qu'il faut se procurer et qui risque de perdre un peu de son activité au bout d'un certain temps.

XII - Technique de PITNEY pour le Dosage du Facteur antihémophilique A

(British Journal of Haematology 1956-2-250)

Le principe est également de pratiquer, sur le sang à examiner, un test plasmatique en présence de plaquettes témoins et de sérum témoin et d'un excès de facteur V, de façon que le facteur VIII ou globuline antihémophilique, ou facteur antihémophilique A, devienne la seule variable. Le plasma à examiner est adsorbé par l'hydroxyde d'alumine comme dans la technique de BIGGS et DOUGLAS, mais la source de facteur V est différente de celle proposée par BIGGS, EVELING et RICHARDS : en effet, il ne s'agit pas de la fraction d'un plasma aluminé témoin, mais d'un plasma aluminé d'hémophile A grave, dépourvu par définition de facteur antihémophilique A et ne contenant pas que du facteur V. Une fois qu'un témoin est adopté, parce que l'on estime que son taux reste uniforme à 100 %, c'est toujours au même témoin qu'il faut s'adresser.

1° Prélèvement de sang.

— **Au malade et au témoin**, on prélève 9 ml. de sang veineux dans un tube ordinaire citraté (1 ml. de citrate de soude à 3,8 %). Ce tube est centrifugé pendant 30 minutes à 3.000 tours par minute et le plasma déplaqueté est prélevé pour être adsorbé par de l'hydroxyde d'alumine.

— **A un hémophile A grave**, on prélève dans les mêmes conditions 9 ml. de sang veineux sur 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %, on centrifuge 30 minutes à 3.000 tours par minute et on décante le plasma déplaqueté.

— **Au témoin, on emprunte** : 9 ml. de sang veineux sur un tube siliconé citraté à raison de 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %. Après une double centrifugation (1.500 tours par minute pendant 5 minutes, puis 3.000 tours par minute pendant 3 minutes), on recueille séparément le plasma déplaqueté qui sera aluminé et le culot plaquettaire pour la suspension de plaquettes :

3 ml. de sang veineux sur un tube de verre ordinaire muni de billes de verre, pour l'obtention de sérum qu'on recueillera 24 heures après la coagulation.

2° Préparation des réactifs.

— **Le plasma aluminé à tester** est obtenu à partir du plasma oxalaté déplaqueté du témoin et du malade. Le plasma déplaqueté est adsorbé par l'hydroxyde d'alumine selon la technique de BIGGS et DOUGLAS. On peut alors le congeler; on doit le diluer avant usage : la dilution recherchée sera de l'ordre du 1/5 ou du 1/10 si le taux de globuline antihémophilique est bas; elle peut être de l'ordre du 1/20 ou du 1/40 si ce taux est élevé.

— **Le plasma d'hémophile grave, source de facteur V**, est un plasma emprunté à un hémophile grave dont le taux de globuline antihémophilique ou facteur A est inférieur à 1 %. Ce plasma n'apporte donc au mélange d'incubation qu'une dose négligeable de facteur A, qui ne compte pas dans le taux d'activité thromboplastinique trouvé au cours du test. Par contre, il apporte un taux normal de facteur V ou proaccéléline. Pour l'obtenir, on recueille le sang d'un hémophile grave dans un tube citraté à raison de 1 ml. de citrate de soude à 3,8 % pour 9 ml. de sang et on centrifuge 15 minutes à 3.000 tours par minute. Le plasma déplaqueté est alors décanté, et l'on doit vérifier que son temps de Quick est normal. Ensuite on l'adsorbe avec 1/10 de son volume d'hydroxyde d'alumine selon la technique de BIGGS et DOUGLAS de façon à le priver de prothrombine, de proconvertine et de facteur Stuart. Ce plasma, dont le temps de Quick doit être alors de l'ordre de 60 secondes, ne contient plus que du facteur V. Il peut être congelé; il devra être dilué au 1/5 dans une solution tampon à l'acétate de véronal avant emploi.

— **Le sérum normal** est obtenu à partir du sang d'un témoin recueilli dans un tube ordinaire, en présence de billes de verre, agité pendant quelques minutes. Ce tube est maintenu 24 heures à 37° avant usage, afin que sa prothrombine ait été entièrement convertie en thrombine et que sa thrombine ait été neutralisée. Le sérum ainsi recueilli peut être conservé congelé à — 20°; avant usage, on le dilue au 1/10 dans la solution tampon.

— **La suspension plaquettaire** est préparée à partir d'un témoin selon la technique de BIGGS et DOUGLAS : le sang citraté siliconé est soumis à une double centrifugation et le culot plaquettaire est lavé 2 fois dans du sérum physiologique puis remis en suspension dans un volume de sérum physiologique égal au tiers du volume initial du plasma.

— **La solution calcique** est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

— **Le substrat** est le plasma citraté déplaqueté du témoin.

3° Exécution de la réaction.

Dans un premier tube au bain-marie à 37°, on introduit :

- 0,1 ml. de facteur V (plasma aluminé d'hémophile) dilué 1/5
- 0,1 ml. de sérum physiologique
- 0,1 ml. de sérum normal dilué au 1/10
- 0,1 ml. de suspension plaquettaire.

On fait partir le chronomètre et au bout de 4 minutes, on aspire 0,1 ml. du mélange qu'on introduit avec 0,1 ml. de solution calcique dans 1 tube contenant 0,1 ml. de substrat. On note le temps de coagulation du substrat.

On recommence la réaction à plusieurs reprises en remplaçant le sérum physiologique par différentes dilutions de plasma aluminé témoin (1/10, 1/20, 1/40, etc...). Puis la réaction est exécutée à plusieurs reprises en substituant au plasma aluminé témoin le plasma aluminé à différentes dilutions (1/10, 1/20, 1/40, etc...).

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les résultats ne peuvent être interprétés qu'en fonction de la courbe de dilution de la globuline antihémophilique du témoin. On porte en abscisse les différentes dilutions du plasma témoin et en ordonnée les temps correspondants. Si l'on pose arbitrairement que le temps trouvé pour la dilution de 1/20 sert à définir le taux de 100 %, on définit le taux de 50 % par le temps trouvé pour la dilution au 1/40 et ainsi de suite. Le temps trouvé pour le plasma du malade dilué au 1/20 doit être reporté sur cette courbe de dilution. Le taux correspondant définit alors le taux de globuline antihémophilique du malade.

PITNEY a trouvé avec cette technique des taux variant de 50 % à 200 % chez le sujet normal et de 0 à 25 % chez les hémophiles A. PITNEY a également étudié avec cette technique la perte de l'activité antihémophilique du plasma citraté conservé. La courbe des taux pendant la première semaine de conservation est exponentielle, la chute du taux est brusque pendant les 24 premières heures, puis se ralentit peu à peu. Lorsque le taux est de 100% au départ, il n'est plus que de 50 % au 2^e jour, de 20 % au 7^e jour.

Cette technique reste néanmoins assez compliquée puisqu'il faut préparer beaucoup de réactifs à partir du témoin, dont la suspension de plaquettes qu'il paraîtrait avantageux de remplacer par de la céphaline.

Il faut de plus s'adresser à un hémophile grave pour avoir un des réactifs, et s'assurer chaque fois que le taux de globuline antihémophilique de cet hémophile est toujours inférieur à 1 %.

Enfin le principe de l'expression en taux de globuline antihémophilique est contestable, puisqu'on est obligé de se référer à la courbe de dilution d'un témoin, et que les taux de globuline antihémophilique varieraient chez les témoins du simple (50 %) au quadruple (200 %). Dans ces conditions, on comprend combien il est difficile de définir le taux de 100 %. Si on est arrivé à le définir chez un témoin, il peut être difficile de recourir ensuite toujours au même témoin, et il faut d'ailleurs pour chaque dosage refaire la courbe de dilution de ce témoin. On risque d'être trompé par de petites variations du taux de ce témoin, et l'on se demande si l'on aurait pas plutôt intérêt à s'adresser à un pool important de témoins.

XIII - Technique de POOL et ROBINSON pour le dosage de la globuline antihémophilique

(British Journal of Haematology 1959-5-24)

Le principe est le même que celui des techniques de BIGGS, EVELING et RICHARDS : exécuter un test plasmatique en présence d'un milieu privé de globuline antihémophilique, mais apportant un excès de facteur V, de façon que la globuline antihémophilique devienne la seule variable dans l'exécution du test plasmatique du sujet examiné. POOL et ROBINSON ont modifié la technique de BIGGS, EVELING et RICHARDS en utilisant com-

me source de facteur V un sérum de bœuf adsorbé par le carbonate de baryum et précipité par le sulfate d'ammonium entre 33 % et 50 % : ce réactif apporte, presque isolé, un excès de facteur V. Les réactifs peuvent tous être conservés congelés et sont gardés à la température de la glace fondante au moment d'être utilisés. POOL et ROBINSON ont instauré une préincubation des différents réactifs avant d'ajouter le plasma aluminé à tester. L'introduction de céphaline au lieu de la suspension plaquettaire facilite la technique et rend plus précis les résultats. Les délais sont tels qu'un seul opérateur peut effectuer cette réaction.

1° Prélèvement de sang.

— **Au sujet à examiner et au témoin**, on prélève le même jour 9 ml. de sang veineux dans un tube citraté contenant 1 ml. de citrate de soude à 3,8 %. Ce sang est ensuite centrifugé 30 minutes à 3.000 tours par minute et le plasma déplaqueté est ensuite adsorbé par l'hydroxyde d'alumine.

— **A un témoin**, on emprunte du sang recueilli en tube ordinaire pour préparer le sérum standard.

— **A un bœuf**, on prélève d'avance du sang citraté pour le substrat et du sang ordinaire pour la préparation du sérum adsorbé et précipité, source de facteur V.

2° Préparation des Réactifs.

— **Le Plasma aluminé** est préparé pour le témoin et pour le sujet à examiner à partir du sang citraté et déplaqueté par centrifugation prolongée. On dilue alors ce plasma au 1/5 dans du sérum physiologique et on l'adsorbe par un gel d'hydroxyde d'alumine, préparé selon BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE et dilué au 1/5 dans de l'eau distillée. On mélange alors 1 ml. de plasma dilué et 0,1 ml de gel dilué; on agite et on maintient le mélange au bain-marie à 37° pendant 3 minutes. Le tube est centrifugé et le plasma décanté. On fait alors une série de dilutions du plasma adsorbé.

— **Le Sérum** est un sérum humain normal, recueilli à partir d'un sang témoin coagulé et maintenu 4 heures au bain-marie à 37°, puis 24 heures à 4°. Ce sérum peut être cursé lyophilisé : avant usage, 50 mgr. de produit lyophilisé sont remis en suspension dans 10 ml. de solution tampon à l'Imidazole. Cette suspension sera maintenue 60 heures à 4° avant d'être utilisée.

— **Le Sérum de Bœuf, adsorbé et précipité**, est la source de facteur V. On le prépare d'avance en adsorbant du sérum de bœuf par du carbonate de baryum, pour en éliminer la prothrombine, la proconvertine et le facteur antihémophilique B. Pour en éliminer secondairement le facteur antihémophilique A, on le précipite en ajoutant du sulfate d'ammonium à 33 % de saturation. On recueille le plasma surnageant et l'on y amène la saturation du sulfate d'ammonium à 50 %; la proaccélélerine est alors précipitée. On reprend le précipité dans du sérum physiologique en atteignant le quart du volume initial du sérum; on dialyse 12 heures en sérum physiologique à 4°; on peut conserver indéfiniment, à l'état congelé cette solution dont le taux en facteur V est de l'ordre de 150 %. Avant usage, après l'avoir décongelée, on dilue cette fraction à 5 % dans une solution tampon à l'Imidazole.

— **La Céphaline** est préparée selon BELL et ALTON et diluée au 1/100.

— **Le Substrat** est un plasma de bœuf citraté (9 volumes de sang de bœuf pour 1 volume de citrate de soude à 3,8 %); ce plasma est déplaqueté par centrifugation prolongée et peut être conservé à l'état congelé; il est dilué au 1/2 dans du sérum physiologique avant usage.

— **La solution calcique**, est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

3° Exécution de la Réaction.

On prépare dans un tube au bain-marie à 37° un mélange d'incubation comportant :

- 0,1 ml. de sérum de bœuf adsorbé dilué au 1/20
- 0,1 ml. de sérum humain dilué
- 0,1 ml. de céphaline diluée au 1/100
- 0,1 ml. de $\text{Cl}^2 \text{ Ca M}/40$

On fait partir un chronomètre et après 6 minutes on ajoute au mélange 0,2 ml. du plasma témoin ou du plasma à examiner; on agite plusieurs fois le tube.

On prépare un autre tube avec :

- 0,1 ml. de $\text{Cl}^2 \text{ Ca M}/40$

et on y ajoute successivement entre la 10^e et la 11^e minute :

- 0,1 ml. du mélange d'incubation
- 0,1 ml. de substrat dilué au 1/2.

On fait alors partir un autre chronomètre et on note le temps de coagulation du substrat.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les résultats, trouvés en temps, peuvent être exprimés en taux de globuline antihémophilique si l'on se reporte à une courbe de dilution d'un témoin considéré comme ayant un taux de 100 % de globuline antihémophilique. Une série de dilutions du plasma aluminé de ce témoin permet de tracer la courbe de correspondance des taux réalisés par la dilution et des temps trouvés : la courbe est exponentielle et devient une droite tracée sur une feuille semi-logarithmique. Cette courbe, établie pour un plasma témoin standard, permet d'exprimer en taux de globuline antihémophilique le temps trouvé pour tel ou tel sujet.

POOL et ROBINSON ont retrouvé avec leur technique, les variations de taux de 50 % à 200 % enregistrées par PITNEY chez les sujets normaux.

Comme dans les techniques précédentes, on se heurte à deux sortes de difficultés, celles inhérentes à la préparation des réactifs, qui est délicate et laborieuse, et celles d'exprimer les temps trouvés en taux de globuline antihémophilique, en se référant à une courbe de dilution qu'il faut refaire chaque fois, chez le même témoin, pour éliminer le plus possible les causes d'erreur dues aux variations du taux du témoin.

XIV - Technique de CORNU et LARRIEU

(Pathol. Biol. 1959-7-2595)

Le principe est celui de la technique de POOL et ROBINSON puisque le milieu qui apporte en excès l'accélérine est un sérum adsorbé par le carbonate d'ammonium et précipité par le sulfate d'ammonium entre 33 % et 50 % de saturation, mais le plasma dans lequel on dose le facteur A est un plasma oxalaté adsorbé par le sulfate de baryum comme dans la technique de SOULIER et LARRIEU; enfin le milieu de référence est un plasma oxalaté humain provenant chaque fois du même sujet; les mesures sont effectuées en présence de céphaline.

1°) Prélèvement de sang.

Au sujet à examiner et au témoin on prélève le même jour : 10 ml. de sang veineux sur un tube oxalaté par mélange de Wintrobe; on centrifuge 30 minutes à 3.000 tours pour déplaquetter et adsorber ensuite par le sulfate de baryum; on garde du plasma déplaqueté non adsorbé du témoin pour le substrat.

Au témoin seul on emprunte 3 ml. de sang veineux pour en recueillir le sérum.

A un bœuf on prélève du sang pour en recueillir le sérum qu'on adsorbera et précipitera pour obtenir la source de facteur V.

2°) Préparation des réactifs.

— Le plasma oxalaté est déplaqueté par centrifugation prolongée (30 minutes à 3.000 tours par minute); on l'adsorbe par du sulfate de baryum en mélangeant pendant 5 minutes 1 ml. de plasma et 30 mg. de $\text{SO}_4 \text{Ba}$, puis on centrifuge et on prélève le plasma surnageant qu'on dilue au 1/50 pour un grand hémophile, au 1/10 ou au 1/20 pour un petit hémophile. Cette dilution est pratiquée dans une solution tampon à l'acétate de véronal.

— Le sérum humain est recueilli à partir du sang témoin coagulé en présence de thromboplastine, maintenu 2 heures au bain-marie à 37°, puis 24 heures à la température du laboratoire; ce sérum est dilué au 1/10.

— Le sérum de bœuf est adsorbé par du carbone de baryum, selon POOL et ROBINSON, puis précipité par le sulfate d'ammonium : on élimine le précipité obtenu par le sulfate de baryum à 33 % de saturation, puis on amène dans le plasma surnageant la saturation du sulfate d'ammonium à 50 % et on recueille alors le nouveau précipité qu'on dissout dans du sérum physiologique et qu'on dialyse en sérum physiologique à 4°.

— La céphaline est préparée selon BELL et ALTON et diluée au 1/100.

— Le substrat est le plasma humain oxalaté déplaqueté.

— La solution calcique est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

3°) Exécution de la réaction.

Le mélange d'incubation est constitué par :

- 0,1 ml. de céphaline au 1/100
- 0,1 ml. de sérum dilué au 1/10
- 0,1 ml. d'accélélerine (sérum de bœuf adsorbé et précipité)
- 0,1 ml. de plasma à examiner à différentes dilutions
- 0,1 ml. de $\text{Cl}_2 \text{Ca}$.

Après 10 minutes d'incubation on prélève 0,1 ml. de mélange et 0,1 ml. de solution calcique qu'on ajoute à 0,1 ml. de substrat et l'on compte le temps de coagulation du substrat.

4°) Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés pour les sujets examinés peuvent être exprimés en taux grâce à une courbe tracée sur papier doublement logarithmique qui est la courbe de dilution du témoin ou courbe des temps pour chaque dilution du témoin.

Pratiquement cette technique présente les mêmes avantages et les mêmes difficultés que celle de POOL et ROBINSON; elle est peut-être plus rigoureuse par le fait qu'elle utilise le sulfate de baryum et non l'hydroxyde d'alumine pour adsorber le plasma à examiner.

XV - Technique de BOLTON et CLARKE
pour le dosage du facteur antihémophilique B
(British Journal of Haematology 1959-5-396)

Le principe est équivalent à celui proposé par PITNEY pour le dosage du facteur antihémophilique A, mais il s'agit ici d'une adaptation du test sérique : lorsqu'un test sérique est pratiqué en présence d'un sérum d'hémophile B grave qui apporte des taux normaux de facteur Stuart, mais est entièrement privé de facteur B, le défaut de formation de thromboplastine ne dépend plus que du facteur antihémophilique B du sujet à examiner, seule variable dans la réaction. La mesure est effectuée en présence de phospholipide qui remplace la suspension de plaquettes.

1° Prélèvements de sang.

— Au sujet à examiner, à un témoin et à un hémophile B grave, on prélève 5 ml. de sang dans un tube ordinaire contenant des billes de verre : on agite, on laisse coaguler, puis on maintient le tube pendant 24 heures au bain-marie à 37°.

— Au témoin seul, on prélève 9 ml. de sang veineux qu'on recueille sur 1 ml. de citrate de soude à 3,8 % en tube siliconé de préférence ; on centrifuge 5 minutes à 1.500 tours par minute ; le plasma surnageant, riche en plaquettes, est à nouveau centrifugé 15 minutes à 3.000 tours par minute. Le plasma déplaqueté servira de substrat, une partie sera adsorbée par de l'hydroxyde d'alumine.

2° Préparation des réactifs.

— Le sérum du malade ou du témoin est obtenu à partir du tube de sang coagulé en présence de billes de verre et maintenu 24 heures au bain-marie à 37°. Il peut être conservé congelé à — 20°. Avant usage il sera dilué au 1/10 dans une solution tampon à l'imidazole.

— Le sérum de l'hémophile B est préparé dans les mêmes conditions à partir du sang d'un hémophile B.

— Le plasma aluminé témoin est le plasma citraté du témoin, déplaqueté par double centrifugation et adsorbé par l'hydroxyde d'alumine selon BIGGS et DOUGLAS (contact de 3 minutes entre 1 ml. de plasma et 0,1 ml. de gel d'hydroxyde d'alumine). Après l'adsorption, on centrifuge 2 minutes à 3.000 tours par minute et le plasma adsorbé est dilué au 1/5 dans le tampon à l'imidazole à moins qu'il ne soit conservé congelé à — 20°.

— Le phospholipide est obtenu à partir du cerveau humain par la méthode de FOLCH, et préparé en suspension de 60 mgr. pour 2,5 de sérum physiologique, puis conservé congelé à — 20° et dilué avant usage au 1/100 dans du sérum physiologique.

— La solution calcique est du $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ M/40.

3° Exécution de la réaction.

On dispose dans une atmosphère de glace fondante 5 tubes dans chacun desquels on mélange :

- 0,1 ml. de sérum d'hémophile B dilué au 1/10
- 0,1 ml. de plasma aluminé témoin dilué au 1/5
- 0,1 ml. de phosphatide dilué au 1/100.

On ajoute dans le 1^{er} tube 0,1 ml. de solution tampon à l'Imidazole, et dans les tubes suivants des concentrations croissantes du sérum à examiner dilué au 1/10. Ces concentrations sont de l'ordre de 5 %, 10 %, 20 %, 50 %.

On place alors le 1^{er} tube au bain-marie à 37°, on le recalcifie avec 0,1 ml. de Cl_2Ca et on fait partir le chronomètre. A la 6^e minute, on prélève 0,1 ml. du mélange incubé qu'on introduit avec 0,1 ml. de Cl_2Ca dans un tube contenant déjà 0,1 ml. de substrat. On déclenche un nouveau chronomètre et on note le temps de coagulation du substrat.

On procède de la même façon avec les 4 tubes suivants, contenant des concentrations croissantes du sérum à examiner ou du témoin.

4° Lecture et interprétation des résultats.

Les temps trouvés pour le témoin permettent de tracer la courbe de dilution du témoin. si l'on admet que le temps trouvé pour le sérum témoin dilué au 1/10 correspond à un taux de 100 %, on peut noter les temps correspondant aux taux de 50 %, 20 % et 5 % et tracer la courbe de correspondance qui est exponentielle et devient une droite sur une feuille semi-logarithmique.

On s'adresse alors à cette courbe de dilution pour exprimer en taux le temps trouvé pour le sérum du malade dilué au 1/10. Les taux obtenus par CLARKE et BOLTON chez les sujets normaux ont varié de 90 % à 120 % chez l'homme, de 70 % à 110 % chez la femme. Ces auteurs ont trouvé chez les hémophiles B une grande échelle de variation, de 0 à 70 %.

Cette méthode est très séduisante et relativement simple à exécuter si les réactifs sont préparés d'avance, mais il faut reconnaître qu'elle prend pour constantes deux valeurs qui risquent d'être des variables : le taux du témoin qui n'est pas forcément à 100 % et peut varier d'un jour à l'autre, et le taux d'un hémophile B qui n'est pas nul et peut subir de légères variations entre 0 et 5 %.

CHAPITRE III

LE TEST GLOBAL-CÉPHALINE NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Nous avons utilisé la technique de Madame LARRIEU pour exécuter le test de BIGGS global en présence de céphaline. Cette technique a été détaillée page 37. A chaque sujet nous avons prélevé 10 ml. de sang veineux dans un tube oxalaté par mélange de Wintrobe et 3 ml. de sang dans un tube placé au bain-marie et contenant 2 gouttes de thromboplastine.

— **Le plasma oxalaté**, était centrifugé dans les 4 heures suivant le prélèvement, dans une centrifugeuse ordinaire, pendant 10 mn. à 3.000 tours par minute; 3 ml. de plasma étaient à nouveau centrifugés pendant 15 minutes à 4.500 tours par minute, adsorbés sur 300 mg de $\text{SO}_4 \text{Ba}$ par agitation pendant 20 mn. à la température ordinaire; puis on centrifugeait une nouvelle fois pendant 10 mn à 4.500 tours/mn et une seconde adsorption sur 150 mg de $\text{SO}_4 \text{Ba}$ était réalisée par agitation pendant 5 mn à la température du laboratoire; on procédait ensuite à 2 centrifugations successives pendant 10 mn à 4.500 tours. Le plasma adsorbé était souvent conservé plusieurs semaines à -40° , puis décongelé le jour du test et dilué au 1/5 dans le tampon à l'acétate de Véronal.

— **Le sérum** était recueilli à partir du tube de sang thromboplastiné maintenu pendant 8 heures au bain-marie à 37° , puis décanté par centrifugation pendant 15 mn à 4.500 tours/mn et congelé à -40° ; le jour du test, il était décongelé et dilué au 1/10 dans le tampon à l'acétate de Véronal.

— **La céphaline** était préparée selon BELL et ALTON, comme un extrait chloroformé de cerveau humain desséché par l'acétone et congelé à l'état concentré. Le jour du test la céphaline était décongelée, et nous cherchions la dilution optima, donnant avec des témoins des temps de l'ordre de 14 secondes à la onzième minute; cette dilution variait de 1/100 à 1/500 suivant les lots de céphaline.

— **Le substrat** était le plasma oxalaté déplaquetté du témoin.

— **La solution calcique** était du chlorure de calcium M/40 à 0,25 %.

Pour l'exécution de chaque test, nous avons préparé une série de 7 tubes au bain-marie; chaque tube recevait d'avance 0,1 ml. de substrat.

Dans un plus grand tube, le mélange à incuber comportait chaque fois :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/5
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné dilué au 1/10
- 0,3 ml. de suspension de céphaline diluée
- 0,3 ml. de solution calcique.

Un seul opérateur pouvait alors déclencher le premier chronomètre et pratiquer des prélèvements de 2 minutes en 2 minutes de la 1^{re} à la 13^e minute. Chaque fois 0,1 ml. du mélange et 0,1 ml. de solution calcique étaient introduits en même temps dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat.

Cette technique a été appliquée à 300 sujets normaux pris comme témoins, et à 327 cas pathologiques comportant :

- 158 cas d'hémophilie A
- 50 cas d'hémophilie B
- 3 cas d'angiohémophilie A
- 1 cas d'angiohémophilie B
- 2 cas d'hémophilie C
- 2 cas de diathèse Hageman
- 1 cas de diathèse Stuart
- 2 cas d'hypoconvertinémie congénitale
- 1 cas d'afibrinémie congénitale
- 1 cas de thrombopénie congénitale
- 3 cas de thrombasthénie de Glanzmann
- 6 cas d'anticoagulant spontanément acquis
- 4 cas de traitements par antivitamines K
- 25 cas de cirrhose alcoolique du foie
- 55 cas de cardiopathies congénitales
- 9 cas de polyglobulies

et dans quelques cas d'affections diverses.

Ce sont les résultats obtenus dans tous ces cas et présentés ou non de façon statistique suivant le nombre des cas que nous exposerons dans ce chapitre.

I. — LE TEST GLOBAL-CÉPHALINE

ÉTUDIÉ CHEZ 300 TÉMOINS

Nous avons pratiqué 300 tests globaux chez 300 témoins différents.

Les résultats trouvés nous ont permis d'étudier d'abord la distribution expérimentale des valeurs, puis de calculer la distribution théorique la plus proche de cette distribution expérimentale. C'est ce que nous exposerons en étudiant d'abord la distribution réelle, et ensuite la distribution corrigée de ces valeurs.

A. — DISTRIBUTION RÉELLE DES VALEURS

Nous avons pratiqué des tests globaux de génération de thromboplastine en présence de céphaline à 300 témoins, considérés comme normaux. L'analyse des courbes représentatives de chaque test effectué ne peut être menée à bien qu'en considérant tous les résultats pour chaque temps d'incubation. Il convient pour cela de rassembler les valeurs trouvées sur un diagramme de dispersion par points, c'est-à-dire de représenter chaque temps par un point sur un graphique dont les axes ne sont autres que les coordonnées classiques du test de génération de la thromboplastine.

A partir d'un tel diagramme il est facile de déterminer pour chaque minute d'incubation, les **valeurs extrêmes** de la dispersion des valeurs trouvées et de définir, par une simple soustraction, les intervalles de variations des temps. Nous pouvons ensuite calculer les coefficients représentatifs de la tendance centrale de la distribution, c'est-à-dire la moyenne arithmétique (appelée plus simplement **moyenne** dans la suite de cet exposé) et la **médiane** qui sera définie par la valeur du temps choisie en sorte que la moitié des temps trouvés soient situés au-dessus et l'autre moitié au-dessous d'elle.

Ainsi nous pouvons résumer les résultats obtenus chez 300 témoins dans le tableau suivant :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	39" à 195"	156"	79"	76"
3 ^e	7 à 120	113	51,5	53
5 ^e	9 à 90	81	29,5	23
7 ^e	8 à 70	62	18	15
9 ^e	9 à 42	33	14,5	14
11 ^e	7 à 20	13	13,8	14
13 ^e	7 à 20	13	13,4	13

Nous analyserons d'abord les temps extrêmes et les intervalles qui vont nous permettre de définir une aire de dispersion des valeurs; nous étudierons ensuite la tendance centrale de la distribution (moyenne et médiane); puis, en examinant la répartition des valeurs sur l'aire de dispersion, nous apprécierons la marge d'erreur possible par l'étude statistique des résultats obtenus, ce qui nous permettra de définir des aires de dispersion corrigées.

1° AIRE DE DISPERSION RÉELLE DES VALEURS.

A partir des valeurs extrêmes de l'ensemble des temps trouvés, il est possible de définir une aire totale de dispersion que nous appellerons **aire normale de dispersion non corrigée**. Elle présente une silhouette caractéristique (fig. 2); très large au début de l'incubation, elle a tendance à devenir de plus en plus étroite; nous préciserons ses limites et sa surface.

— **la limite inférieure** unit les valeurs extrêmes inférieures; sa dénivellation est de 32 entre les valeurs de 39" et de 7"; elle a une assez forte pente jusqu'à la troisième minute, mais cette pente s'anule au delà.

— **la limite supérieure** unit les valeurs extrêmes supérieures; elle parcourt une dénivellation de 175 entre les valeurs de 195" et de 20"; elle a une forte pente jusqu'à la 11^e minute et n'en a pratiquement plus au delà.

— **le premier côté, ou premier intervalle**, est de 156".

— **le second côté, ou dernier intervalle**, est de 13", c'est dire qu'il est environ 12 fois plus petit que le premier côté.

— **les intervalles à l'intérieur de l'aire** décroissent progressivement à mesure que s'allonge le temps d'incubation. De 113" à la 3^e minute, ils vont atteindre la valeur définitive de 13" présentée à la fois aux onzième et treizième minutes.

— **la surface totale de cette aire**, calculée d'après des coordonnées arbitrairement choisies mais toujours identiques pour permettre des comparaisons, est de 59 cm².

— **les surfaces partielles**, intéressantes à définir parce qu'elles mettent en évidence la décroissance progressive de l'aire des témoins, sont de 35 cm² entre la première et la cinquième minute, de 17 cm² entre la cinquième et la neuvième et de 7 cm² seulement entre la neuvième et la treizième minute.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Si nous portons les valeurs de la moyenne et de la médiane sur un graphique ayant en abscisse les temps d'incubation du mélange exprimés en minutes et en ordonnée les temps de coagulation évalués en secondes, nous pouvons tracer la courbe moyenne et la courbe médiane que nous analyserons successivement et comparerons.

— **La courbe moyenne** est d'allure exponentielle. Elle présente une **dénivellation** de 65,6 entre les valeurs extrêmes de 79" et celle de 13,4". La **pente** de cette courbe est forte de la 1^{re} à la 5^e minute (dénivellation de 49,5), puis elle s'adoucit entre la 5^e et la 9^e minute (dénivellation de 15) et devient à peu près nulle de la neuvième à la treizième minute (dénivellation de 1,1).

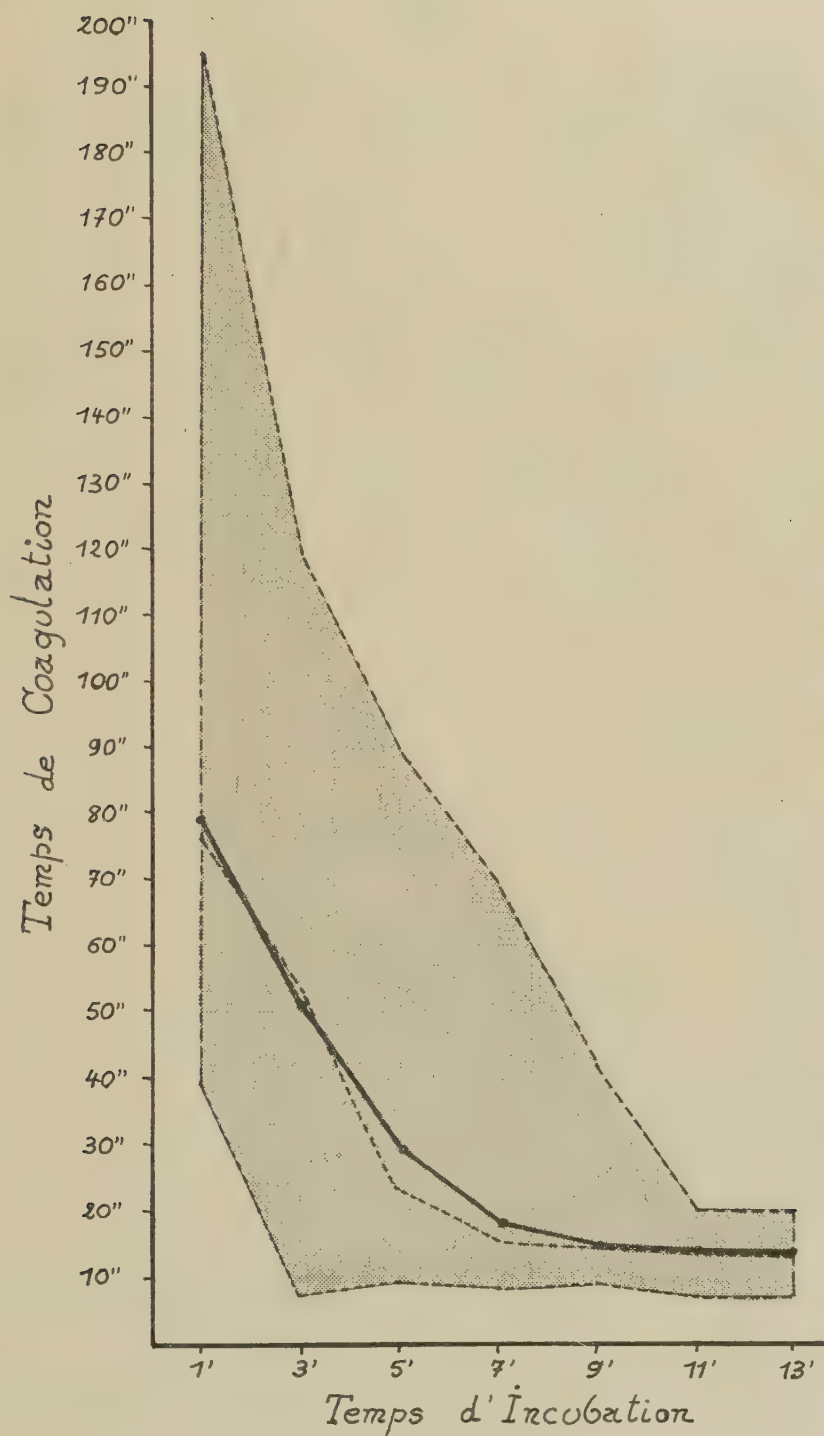


Fig. 2. — Test global-céphaline chez 300 témoins.
 — Moyenne.
 - - - Médiane.

— **La courbe médiane** est, elle aussi, d'allure exponentielle. Entre les valeurs extrêmes de 76" et de 13", elle présente une **dénivellation** de 63 voisine de celle de la courbe moyenne, et ses variations de **pente** lui sont également comparables; en effet sa pente est forte de la première à la cinquième minute (dénivellation de 53), puis elle s'atténue considérablement de la 5^e à la 9^e (dénivellation de 9), et peut être considérée comme nulle de la 9^e à la 13^e (dénivellation de 1).

Si nous comparons les trajets respectifs de la moyenne et de la médiane, nous voyons que la médiane, partie d'une valeur légèrement inférieure à celle de la moyenne, croise cette dernière en un X allongé pour lui devenir légèrement supérieure à la troisième minute; puis elle croise à nouveau la courbe moyenne entre la 3^e et la 5^e minute pour lui devenir assez nettement inférieure à ce moment, position qu'elle gardera jusqu'à la 9^e minute où les courbes ont tendance à se rejoindre; de la 9^e à la 13^e minute, en effet, on peut considérer que les 2 courbes sont pratiquement confondues. Cette simple comparaison nous permet déjà de prévoir que la répartition des valeurs autour de la tendance centrale de la distribution est asymétrique de la 1^{re} à la 9^e minute, puisqu'il existe un écart entre la moyenne et la médiane, et qu'elle est symétrique de la 9^e à la 13^e minute où moyenne et médiane sont pratiquement confondues.

3° LA DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE RÉELLE DE DISPERSION.

Pour étudier la distribution des valeurs sur l'aire de dispersion, nous avons établi, à chaque minute d'incubation, un **histogramme** que nous allons analyser maintenant.

— **Première minute** : La population des valeurs est répartie de manière **asymétrique** autour de la tendance centrale de la distribution, mais elle est, dans son ensemble, **homogène**. D'après nos calculs, la distribution des valeurs est assimilable à une **distribution logarithmique normale**.

— **Troisième minute** : L'Histogramme montre que la répartition des valeurs, si elle est presque **symétrique**, n'est **pas homogène**, en ce sens qu'elle est constituée par deux échantillons de mesures qui répondent chacun à une **distribution logarithmique normale** :

- le premier échantillon comprend 115 valeurs (38 %) réparties autour d'une moyenne groupée de 24" et d'une médiane de 26".

- le second échantillon comprend 185 mesures (62 %) sa moyenne groupée est de 61" et sa médiane, de 65".

— **Cinquième minute** : La distribution est **fortement asymétrique** et l'histogramme montre une répartition **non homogène** en raison de l'existence encore plus nette qu'à la minute précédente de 2 échantillons répondant tous deux à une **distribution logarithmique normale** :

- le premier comprend les résultats de 160 mesures (53 %) groupées autour de la moyenne de 14,6" et de la médiane de 15".

• le second, constitué par les résultats de 140 mesures (47 %) est plus largement étalé autour d'une moyenne groupée de 42" et d'une médiane de 44".

Le test d'homogénéité pratiqué est bien en faveur d'une population unique.

— **Septième minute** : L'histogramme indique une **distribution asymétrique et homogène** que le calcul permet d'assimiler à une **distribution logarithmique normale**.

— **Neuvième minute** : La distribution est beaucoup **moins asymétrique** qu'à la septième minute; elle est **homogène**, mais la transformation logarithmique sera encore nécessaire pour calculer les coefficients de dispersion.

— **Onzième minute** : La distribution est devenue **symétrique et homogène** et elle présente les qualités qui sont celles d'une distribution normale de GAUSS et LAPLACE. Mais rappelons qu'une distribution logarithmique normale rend également compte d'une distribution de GAUSS.

— **Treizième minute** : L'histogramme montre une distribution **symétrique et homogène** qui est une distribution normale de GAUSS, mais la transformation logarithmique en rend également compte.

L'étude des histogrammes nous permet de confirmer que la distribution des valeurs autour de la tendance centrale est asymétrique jusqu'à la 9^e minute, puis devient symétrique de la 9^e à la 13^e minute, qu'elle est homogène à la 1^{re} minute, puis devient hétérogène à la 3^e et à la 5^e minute, en raison de la présence de 2 échantillons de valeurs et redevient homogène à partir de la 7^e minute. Ainsi la distribution des valeurs apparaît successivement :

- **asymétrique mais homogène**, à la 1^{re} minute,
- **asymétrique et hétérogène**, de la 3^e à la 9^e minute avec un changement de sens dans l'asymétrie.
- **symétrique et homogène** de la 9^e à la 13^e minute.

A toutes les minutes d'incubation la distribution des valeurs est assimilable à une **distribution logarithmique normale**.

On peut s'interroger sur la signification de l'existence de ces 2 échantillons de valeurs aux 3^e et 5^e minutes. L'explication qui vient la première à l'esprit serait celle d'un artefact créé par la dilution de la céphaline employée ou celle de la variabilité de son action. Nous avons procédé à des vérifications en utilisant divers lots de céphaline et à diverses dilutions. Il apparaît alors que la variable se situe au niveau du témoin et qu'il faut envisager au moins 2 qualités de témoins : ceux qui ont une thromboplastinoformation rapide et ceux qui présentent une thromboplastinoformation plus lente. Quoiqu'il en soit, si l'on attend la 11^e minute, tous les témoins ont achevé leur thromboplastinoformation.

L'ensemble de notre étude présente donc les qualités d'homogénéité requises par le calcul statistique et nous pouvons en utiliser les éléments pour apprécier les marges d'erreurs possibles.

B. — DISTRIBUTION CORRIGÉE DES VALEURS

A partir de la tendance centrale de la distribution à chaque minute d'incubation et des histogrammes à partir desquels nous avons pu trouver la distribution théorique la plus proche de la distribution expérimentale (qui est la distribution logarithmique normale), il nous est possible de calculer la déviation-standard. En multipliant par deux cette déviation-standard, nous pouvons établir de nouvelles valeurs-limites qui définiront un « intervalle de confiance » correspondant dans ce cas à un coefficient de sécurité de 95 %; en multipliant par 2,6 la déviation-standard, nous obtiendrons des intervalles de confiance pour un coefficient de sécurité de 99 %; aux minutes d'incubation où la population des valeurs est homogène, les valeurs limites de l'intervalle de confiance s'obtiennent directement à partir de l'écart-type. Mais aux 3^e et 5^e minute où existent deux échantillons de valeurs, nous avons dû procéder en 2 temps, en calculant d'abord l'intervalle de confiance de chacun de ces échantillons, puis en déterminant l'intervalle de confiance de l'ensemble de la population comme étant l'écart entre la valeur-limite inférieure du 1^{er} échantillon et la valeur-limite supérieure du second échantillon. Nous ne donnerons pas le détail des calculs qui sont longs et assez complexes; ils portent entièrement sur des logarithmes. Aussi, avons-nous préféré traduire directement en clair les résultats trouvés. Nous étudierons d'abord l'aire de dispersion corrigée avec un coefficient de sécurité de 95 %, puis l'aire de dispersion corrigée avec un coefficient de sécurité de 99 %.

1^o AIRE DE DISPERSION CORRIGÉE AVEC UN COEFFICIENT DE SÉCURITÉ DE 95 %.

Nous donnerons les valeurs limites et les intervalles de confiance obtenus à chaque minute d'incubation en rappelant les coefficients de la tendance centrale de la distribution à partir desquels ils ont été obtenus :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	40" à 154"	114"	79"	76"
3 ^e	11 à 103	92	51,5	53
5 ^e	8,5 à 65	56,5	29,5	23
7 ^e	8 à 40	32	18	15
9 ^e	8 à 24	16	14,5	14
11 ^e	9 à 20	11	13,8	14
13 ^e	9,4 à 18,4	9	13,4	13

Cette nouvelle aire (fig. 3) présente la même silhouette que l'aire totale de dispersion à l'intérieur de laquelle elle est entièrement inscrite.

— la limite inférieure unit la valeur de 40" à celle de 9,4"; sa dénivellation est de 30,6; elle présente la même allure que la limite inférieure de l'aire totale de dispersion, mais se trouve légèrement située au-dessus de cette dernière.

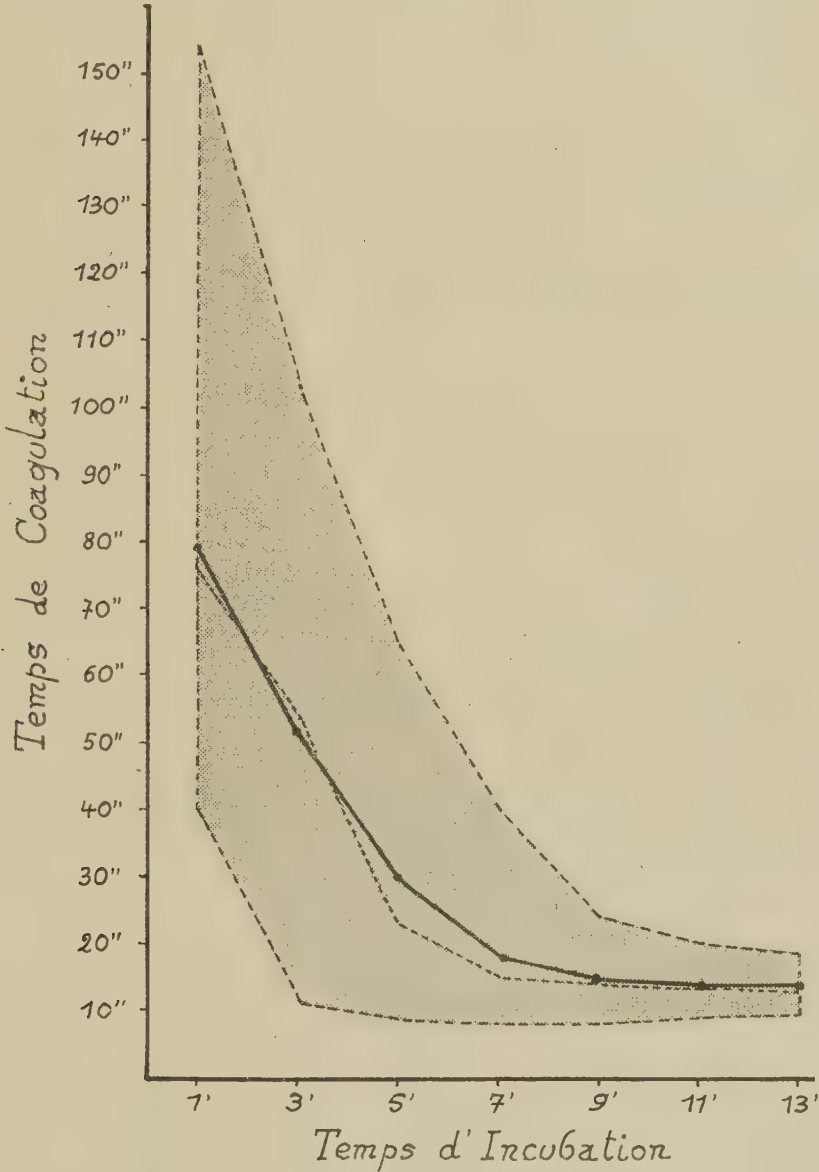


Fig. 3. — Test global-céphaline chez 300 témoins.

— Aire de dispersion corrigée 95 %.
—— Moyenne.
---- Médiane.

— la **limite supérieure** unit la valeur de 154" à celle de 18,4"; sa dénivellation est de 135,6, nettement inférieure à celle de la limite supérieure de l'aire non corrigée; sa pente est comparable, mais elle est située au-dessous de cette dernière jusqu'à la neuvième minute, les 2 limites étant pratiquement confondues à la onzième et à la treizième minute.

— le **premier côté** est de 114", donc plus petit que celui de l'aire non corrigée (156).

— le **second côté** est de 9", un peu plus petit que celui de l'aire totale (13"), c'est-à-dire environ le douzième du premier côté, comme pour l'aire totale.

— les **intervalles de confiance** à l'intérieur de l'aire vont en diminuant progressivement.

— la **surface de cette aire**, de 41 cm², est plus petite que la surface totale de l'aire non corrigée, et les surfaces partielles dont elle est la somme diminuent d'importance les unes par rapport aux autres :

	Aire non corrigée	Aire corrigée 95 %
Surface totale	59 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	35	27
2 ^e surface partielle	17	10,5
3 ^e surface partielle	7	3,5

2° RÉPARTITION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRe DE DISPERSION CORRIGÉE 95 %.

Nous étudierons tout d'abord la position des points par rapport à l'aire corrigée 95 %, puis la position des courbes représentatives de chacun des tests effectués chez les 300 témoins.

— **Position des points.** Tous les points représentatifs des temps trouvés ne sont pas situés sur l'aire corrigée. Nous étudierons successivement la répartition des points situés en dehors de l'aire et celle des points situés sur l'aire.

• **Les Points aberrants** sont en très faible proportion comme on peut s'en rendre compte dans le tableau suivant :

Minute d'incubation —	Points en dehors de l'aire corrigée	
	au-dessous de la limite inférieure	au-dessus de la limite supérieure
1 ^{re}	0,33 %	1 %
3 ^e	1 %	2 %
5 ^e	0 %	3 %
7 ^e	0 %	3 %
9 ^e	0 %	3 %
11 ^e	0,33 %	0 %
13 ^e	0,33 %	0,66 %

Si l'on considère l'ensemble des points aberrants, on voit que 2 % de l'ensemble des valeurs se situent en dehors de l'aire de dispersion corrigée 95 %. Parmi ces valeurs aberrantes, un petit nombre (0,2 %) se trouve situé dans la surface s'étendant entre les limites inférieures des deux aires; la plupart (1,8 %) sont situées entre les limites supérieures des 2 aires. Il est à noter que nous n'avons trouvé aucune valeur aberrante à la 11^e minute, les limites supérieures des 2 aires étant confondues à ce moment.

• **Les Points sur l'aire** représentent 98 % des points. Leur répartition est d'abord asymétrique mais homogène à la 1^{re} minute, puis devient hétérogène en restant asymétrique de la 3^e à la 9^e minute, et devient homogène et symétrique à la 9^e minute, se comportant comme une distribution normale de Gauss à la onzième minute. A toutes les minutes d'incubation, les calculs permettent de trouver une distribution logarithmique normale.

— **Position des courbes.** Par rapport à l'aire de dispersion corrigée selon un coefficient de sécurité de 95 %, la répartition des courbes est la suivante :

— 282 courbes, soit 94 % des courbes, sont **entièrement situées sur l'aire.**
 — 18 courbes, soit 6 % des courbes, sont **partiellement situées sur l'aire,** mais 17 sur 18 courbes sont revenues sur l'aire à la onzième minute, une seule lui échappant encore.

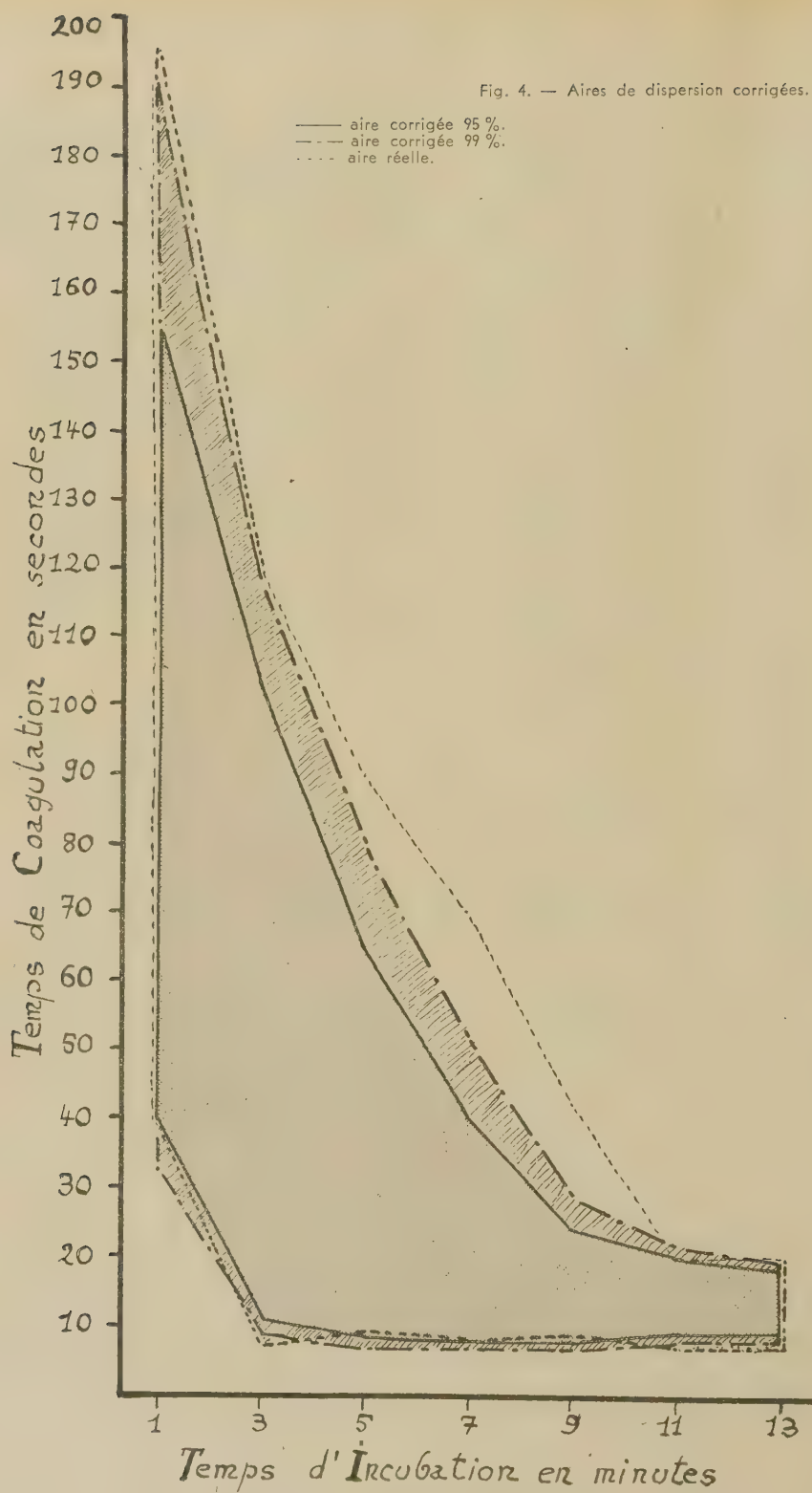
— Aucune des 300 courbes ne se trouve entièrement située en dehors de l'aire.

3^e AIRE DE DISPERSION CORRIGÉE AVEC UN COEFFICIENT DE SÉCURITÉ DE 99 %.

Une telle aire est définie à partir des valeurs limites des intervalles de confiance calculés en multipliant par 2,6 la déviation-standard. Les caractéristiques en sont les suivantes :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	33" à 190"	157"	79"	76"
3 ^e	8,5 à 118	109,5	51,5	53
5 ^e	7 à 80	73	29,5	23
7 ^e	7 à 52	45	18	15
9 ^e	7 à 29	22	14,5	14
11 ^e	8 à 22	14	13,8	14
13 ^e	8,4 à 20	11,6	13,4	13

La silhouette de cette aire est tout à fait comparable à celle de l'aire totale et à celle de l'aire corrigée avec un coefficient de 95 % (fig. 4). Nous pouvons résumer ses caractéristiques en disant qu'elle est intermédiaire entre ces 2 aires mais qu'elle est plus proche cependant de l'aire totale que de l'aire corrigée 95 %. Il en est de même pour la surface totale et les surfaces partielles :



	Aire non corrigée	Aires corrigées	
		99 %	95 %
Surface totale	59	52	41
1 ^{re} surface partielle	35	34	27
2 ^e surface partielle	17	13,5	10,5
3 ^e surface partielle	7	4,5	3,5

L'étude comparée des surfaces montre que la correction avec un coefficient de sécurité de 99 % fait passer la surface de 59 cm² à 52 cm², alors que la surface est réduite à 41 cm² si l'on adopte le coefficient de sécurité de 95 %. Le choix d'un coefficient de 99 % entraîne donc une perte de 12 % de la surface, celui d'un coefficient de 95 % étant suivi d'une perte de 30 % de cette même surface. Ces pertes de 12 à 30 % sont presque exclusivement constituées par la bande de surface séparant les limites supérieures des aires considérées de la première à la onzième minute.

Toutefois ces différences de surface entre l'aire totale et les aires corrigées n'ont pas l'importance qu'on serait tenté de leur accorder, étant donné le très petit nombre de valeurs situées en dehors des aires de sécurité. En effet, le choix d'un coefficient de sécurité de 99 %, s'il réduit la surface de 12 %, n'ôte que 0,66 % des valeurs pouvant être considérées comme aberrantes. Si le coefficient de sécurité choisi est de 95 %, on s'aperçoit que pour une perte de surface de 30 % on n'abandonne que 2 % des valeurs qu'on a le droit de considérer comme aberrantes. Dans ces conditions, nous nous sommes crus autorisés à adopter pour la suite de cette étude l'aire de dispersion corrigée calculée selon le coefficient de sécurité de 95 %. Nous ferons appel à l'aire de 99 % lorsqu'il s'agira de discuter à propos de valeurs se situant à la limite du normal et du pathologique.

II. — LE TEST GLOBAL-CÉPHALINE DANS L'HÉMOPLHILIE A

Nous avons pratiqué 190 tests globaux chez 158 hémophiles A (Observations n° 1 à 158). Les résultats trouvés nous ont permis de définir les 5 caractéristiques de la distribution des valeurs dans ce type d'hémophilie; elles sont résumées dans le tableau suivant :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	50" à 190"	140"	95"	90"
3 ^e	30 à 180	150	81	79
5 ^e	22 à 175	153	74	72
7 ^e	21 à 168	147	68	63
9 ^e	21 à 156	135	63	55
11 ^e	17 à 150	133	60	52
13 ^e	14 à 120	106	55	48

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle est délimitée par les valeurs extrêmes et sa silhouette est très différente de celle des témoins (fig. 5).

— **La limite inférieure** unit les valeurs extrêmes inférieures; sa dénivellation est de 36 entre les valeurs de 50'' et de 14''; sa pente, assez forte jusqu'à la 5^e minute, devient nulle entre la 5^e et la 9^e, puis réapparaît légère entre la 9^e et la 13^e minute. Elle est tout entière située sur l'aire témoin, mais reste nettement située au-dessus de la limite inférieure de cette dernière.

— **La limite supérieure**, unissant les valeurs extrêmes supérieures, présente une dénivellation de 70 entre les valeurs de 190'' et de 120''; cette limite a une dénivellation 2 fois moindre que celle de l'aire témoin; elle est d'allure différente, puisque sa concavité est dirigée vers le bas alors que celle des témoins est tournée vers le haut. Sa pente, faible jusqu'à la onzième minute, devient forte à sa terminaison. Elle est située dans tout son trajet au-dessus de la limite supérieure de l'aire témoin, et si l'écart qui sépare ces limites est déjà notable à la première minute, il devient considérable à la treizième.

— **Le premier côté, ou premier intervalle**, est de 140'', donc un peu plus grand que celui de l'aire témoin et décalé vers le haut par rapport à ce dernier.

— **Le second côté, ou dernier intervalle**, est de 106'', près de douze fois supérieur à celui de l'aire témoin (9''); il est lui aussi décalé vers le haut.

— **Les intervalles**, ou écarts entre les valeurs extrêmes à une minute donnée d'incubation, peuvent être comparés entre eux : on constate alors qu'ils vont grandir jusqu'à la 5^e minute et décroître par la suite, car les valeurs extrêmes inférieures diminuent au début plus vite que les valeurs extrêmes supérieures. De toutes manières, ils sont déjà notablement plus grands que les intervalles témoins pendant les 3 premières minutes d'incubation, et ce phénomène ne va cesser de s'accroître puisqu'ils sont douze fois plus longs à la treizième.

— **La surface totale** de cette aire est de 127 cm², trois fois plus grande que celle des témoins (41 cm²). Elle présente une partie commune avec l'aire témoin (30 cm²), et une partie indépendante (97 cm²), qui représente les trois quarts de son étendue.

— **Les surfaces partielles** de l'aire des hémophiles A décroissent assez peu alors que celles des témoins vont en diminuant considérablement; ainsi la 1^{re} surface partielle des hémophiles est une fois et demie plus étendue que celle des témoins, la seconde quatre fois et la troisième dix fois, comme il est possible de le voir sur le tableau suivant :

	Hémophiles A	Témoins
Surface totale	127 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	45	27
2 ^e surface partielle	44,5	10,5
3 ^e surface partielle	37,5	3,5

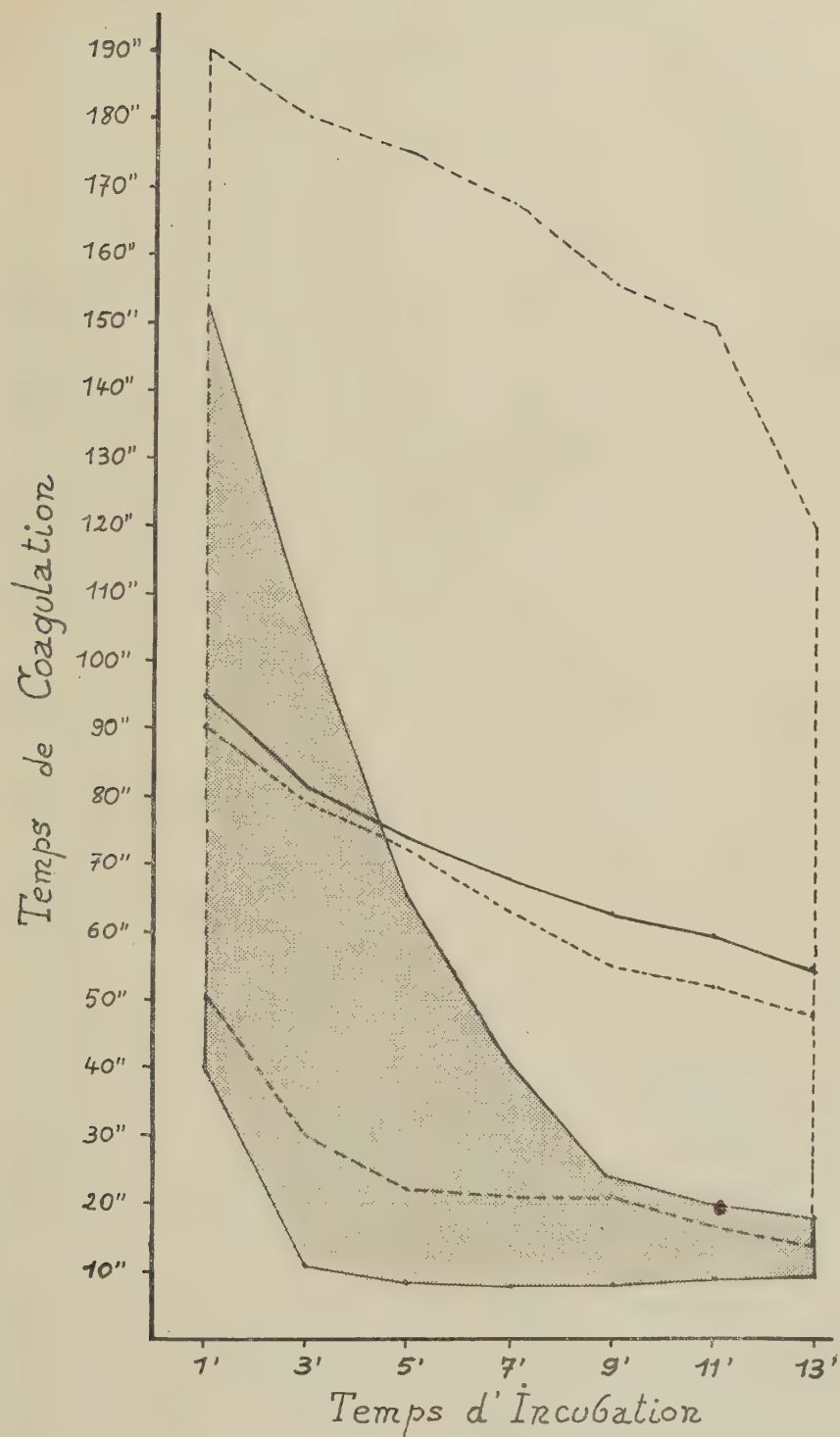


Fig. 5. — Test global-céphaline dans 158 cas d'hémophilie A.
 Aire de dispersion.
 ---- Médiane.
 ——— Moyenne.

2° LA TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est définie à chaque minute d'incubation, par la moyenne et la médiane.

— **La courbe moyenne** présente entre les valeurs de 95" à la première minute et de 55" à la treizième, une **dénivellation** de 40, très inférieure à celle de la moyenne des témoins (65). Elle est faiblement concave vers le haut, ce qui laisse à penser qu'il y a plus une insuffisance qu'un ralentissement de la formation de la thromboplastine. La **pente** est presque uniforme tout au long de son trajet, si bien que, nettement plus faible que celle des témoins de la 1^{re} à la 5^e minute puis seulement un peu plus faible de la 5^e à la 9^e, elle persiste encore de la 9^e à la 13^e alors que celle des témoins s'est annulée. Sortie de l'aire de dispersion des témoins à la 3^e minute, la moyenne des hémophiles A est supérieure en tous les points de son trajet à la moyenne des témoins, le décalage séparant ces 2 courbes étant plus faible à leur origine (16) qu'à leur terminaison (41). On peut noter (fig. 5) qu'elle est située plus près de la limite inférieure que de la limite supérieure de l'aire de dispersion des valeurs des hémophiles A.

— **La courbe médiane** franchit une **dénivellation** de 42 entre les valeurs extrêmes de 90" et de 48". Elle est située en tous ses points au-dessous de la moyenne. La **pente** de la médiane est sensiblement la même que celle de la moyenne jusqu'à la 5^e minute, puis devient un peu plus forte que cette dernière de la 5^e à la 9^e minute, et est à nouveau de l'ordre de celle de la moyenne de la 9^e à la 13^e minute. Par suite, l'écart, minime jusqu'à la 5^e minute, grandit de la 5^e à la 9^e minute, et garde la même importance de la 9^e à la 13^e minute. L'importance de cet écart à partir de la 7^e minute laisse supposer une asymétrie de la distribution des valeurs. La médiane sort définitivement de l'aire témoin à la 5^e minute; elle est située plus près de la limite inférieure des hémophiles A que ne l'est la moyenne.

3° LA DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES DES HÉMOPILES A.

— **La distribution des valeurs est asymétrique** à toutes les minutes d'incubation, particulièrement de la 7^e à la 13^e minute. La condensation des valeurs est deux fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane où la moitié des valeurs occupe le 1/3 de la surface, alors que l'autre moitié des valeurs occupe les 2/3 de la surface dans la zone supérieure. Les valeurs sont inégalement réparties par rapport à la moyenne, puisqu'il y a davantage de points au-dessous (56 %) qu'au-dessus de cette courbe moyenne (44 %).

— **La distribution n'est pas homogène**, en ce sens que plusieurs échantillons ont tendance à se dessiner au sein de la population des valeurs des hémophiles A; on distingue seulement 2 échantillons jusqu'à la 5^e minute, puis 3 à la 7^e et à la 9^e; il semble enfin qu'il en existe 4 à la 11^e et à la 13^e. Ainsi, un **histogramme pratiqué à la 11^e minute** montre que les valeurs se répartissent en 4 échantillons comprenant :

- les temps inférieurs à 32"
- les temps compris entre 40" et 32"
- les temps compris entre 53" et 40"
- les temps supérieurs à 53".

Les 2 derniers échantillons, comprenant les temps supérieurs à 40", groupent 75 % des valeurs trouvées, les deux premiers échantillons, réunissant les temps inférieurs à 40", ne comportant que 25 % des valeurs.

4° LA DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRe TÉMOIN.

— La **position des points**, représentatifs des temps trouvés considérés globalement, est la suivante :

- 33 % des valeurs occupent la surface de 30 cm² commune aux témoins et aux hémophiles A.
- 67 % des valeurs sont situées sur la surface de 97 cm² où l'aire des hémophiles A est entièrement distincts de l'aire témoin.

En réalité, si nous considérons le nombre des valeurs extérieures à l'aire témoin à chaque minute d'incubation, la proportion en est infime à la première minute d'incubation, mais va atteindre son maximum à la onzième minute :

Minutes d'incubation	Points dans l'aire témoin	Points en dehors de l'aire témoin
1 ^{re}	97 %	3 %
3 ^e	74 %	26 %
5 ^e	40 %	60 %
7 ^e	18 %	82 %
9 ^e	2 %	98 %
11 ^e	1 %	99 %

— La **position des courbes** est la suivante :

1°) aucune des courbes des hémophiles A n'est **entièrement située sur l'aire témoin**;

2°) 3 % des courbes sont **entièrement situées en dehors de l'aire témoin**;

3°) 97 % des courbes sont **partiellement situées sur l'aire témoin** et s'en échappent à un moment donné :

- 96 % quittent définitivement cette aire :
 - 23 % à la 3^e minute,
 - 34 % à la 5^e minute,
 - 22 % à la 7^e minute,
 - 15 % à la 9^e minute,
 - 2 % à la 11^e minute;
- 1 % des courbes quitte l'aire à la 5^e minute pour y revenir à la 11^e.

Ainsi, l'étude des courbes montre qu'elles sont pour la plupart situées sur l'aire témoin au début de l'incubation, puis lui deviennent peu à peu toutes extérieures :

Minutes d'incubation	Courbes encore sur l'aire témoin	Courbes échappées de l'aire témoin
1 ^{re}	97 %	3 %
3 ^e	74 %	26 %
5 ^e	40 %	60 %
7 ^e	18 %	82 %
9 ^e	2 %	98 %
11 ^e	1 %	99 %

Dès la 9^e minute, presque toutes les courbes sont sorties de l'aire témoin. Les seules qui s'y trouvent à la 11^e minute (1 %) ont une partie de leur trajet en dehors de cette aire.

Le tableau donnant la position des points par rapport à l'aire témoin est identique à celui donnant la position des courbes. On peut donc conclure qu'à la onzième minute, 99 % des tests « global-céphaline » des hémophiles A sont pathologiques.

CONCLUSIONS

Le test « global-céphaline » pratiqué 190 fois chez 158 hémophiles A s'est montré perturbé dans 100 % des cas.

III. — TEST GLOBAL-CÉPHALINE DANS L'HÉMOPHILIE B

Nous avons pu analyser (cas n° 159 à 209) les résultats de 80 tests globaux pratiqués chez 50 hémophiles B. Nous avons inscrit sur le tableau suivant les caractéristiques de la distribution des valeurs trouvées :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	51" à 172"	121"	92"	89"
3 ^e	25 à 135	110	78	76
5 ^e	20 à 125	105	68	67
7 ^e	19 à 120	101	58	57
9 ^e	17 à 115	98	52	46
11 ^e	16 à 114	98	48	45
13 ^e	15 à 110	95	43	36

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle est définie par les valeurs extrêmes de la dispersion des temps trouvés (fig. 6).

— **La limite inférieure** est la courbe qui unit toutes les valeurs inférieures; sa dénivellation est de 36 entre les valeurs initiale de 51" et terminale de 15"; sa pente est accentuée jusqu'à la 3^e minute, puis diminue de la 5^e à la 9^e et devient presque nulle ensuite. Entièrement comprise dans l'aire témoin, elle est proche de cette dernière et très comparable, mais demeure cependant au-dessus d'elle pendant tout son trajet.

— **La limite supérieure** est la courbe unissant toutes les valeurs supérieures; entre les valeurs de 172" et de 110" elle présente une dénivellation de 62, soit 2 fois moindre que celle de la limite supérieure de l'aire témoin; sa pente est aussi accentuée jusqu'à la 4^e minute, puis s'atténue pour devenir nulle à la neuvième minute. Elle est extérieure à l'aire témoin pendant tout son trajet; située au-dessus de la limite supérieure de cette dernière dès son origine, elle s'en écarte de plus en plus dès la 3^e minute.

— **Le premier côté**, ou premier intervalle est de 121", comparable à celui de l'aire témoin (115"), mais légèrement décalé vers le haut.

— **Le second côté**, ou dernier intervalle, est de 95", soit dix fois plus grand que celui de l'aire témoin (9"); il est aussi décalé vers le haut par rapport à ce dernier.

— **Les intervalles** à l'intérieur de l'aire restent du même ordre que ceux des témoins à la 3^e minute, puis de la 5^e à la 9^e minute, ils diminuent beaucoup moins rapidement que ceux des témoins dont ils deviennent le double puis le triple; à partir de la 11^e minute, ils sont 10 fois plus longs que ceux-ci et cessent de décroître.

— **La surface totale** de l'aire est de 93 cm²; c'est dire qu'elle est 2 fois plus grande que celle des témoins. Le tiers de la surface, soit 31 cm², est commun avec l'aire témoin; les deux tiers, soit 62 cm² en sont indépendants.

— **Les surfaces partielles** ne décroissent pratiquement pas pour les hémophiles B alors qu'elles vont en diminuant pour les témoins, si bien que la 1^{re} surface partielle des hémophiles B est du même ordre de grandeur que celle des témoins, la deuxième est 3 fois plus étendue et la troisième huit fois plus étendue.

	Hémophiles B	Témoins
Surface totale	93 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	32,5	27
2 ^e surface partielle	30,5	10,5
3 ^e surface partielle	29	3,5

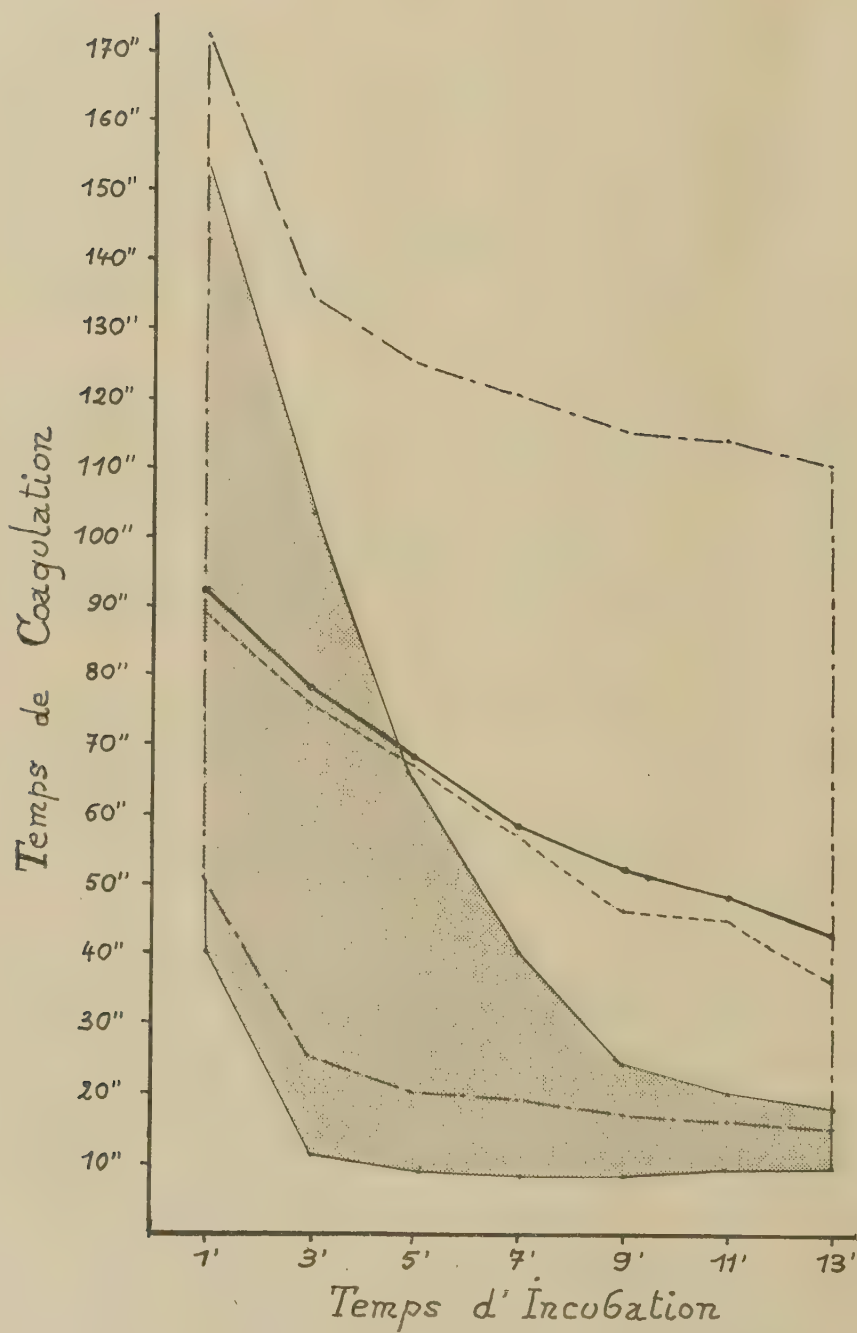


Fig. 6. — Test global-céphaline dans 50 cas d'hémophilie B.
Aire de dispersion.
— Moyenne.
- - - Médiane.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Nous étudierons successivement la courbe moyenne et la courbe médiane obtenues à partir des valeurs correspondantes de ces coefficients calculés à chaque minute d'incubation (fig. 6).

— La courbe moyenne présente entre les valeurs de 92'' à la 1^{re} minute et de 43'' à la 13 une **dénivellation** de 49 moins importante que celle de la moyenne des témoins (65); la courbe est légèrement concave vers le haut, ce qui fait supposer qu'il y a plus une insuffisance qu'un ralentissement de formation de la thromboplastine. La **pente** est plus uniforme sur tout son trajet si bien que de la 1^{re} à la 5^e m. sa pente est plus faible que celle des témoins, qu'elle est du même ordre de la 5^e à la 9^e minute, et qu'elle est plus forte de la 9^e à la 13^e. Cette moyenne est toujours très supérieure à la moyenne témoin, le décalage qui les sépare étant de 13'' à leur origine et de 29'' à leur terminaison. Elle est comprise dans l'aire témoin jusqu'à la 5^e minute où elle s'en dégage nettement. On peut remarquer que sur l'aire de dispersion des hémophiles elle est nettement plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de cette aire.

— La courbe médiane présente une **dénivellation** de 53 entre les valeurs de 89'' et de 36''. Cette médiane reste toujours située au-dessous de la moyenne des hémophiles B, ce qui prouve une asymétrie persistante de la distribution, toujours de même sens. L'écart qui sépare la moyenne et la médiane est infime jusqu'à la 7^e minute, et la **pente** de ces 2 courbes est la même; la pente de la médiane devient ensuite un peu plus forte et l'écart entre les 2 courbes augmente de la 7^e à la 13^e minute, témoignant d'une asymétrie croissante de la distribution des valeurs aux dernières minutes d'incubation. La médiane s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute, ainsi que la moyenne, et se trouve, comme elle, plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de l'aire de dispersion des hémophiles B.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE DES HÉMOPHILES B.

— La distribution est **asymétrique** à toutes les minutes d'incubation, et surtout de la 9^e à la 13^e minute, où la médiane s'écarte nettement de la moyenne. La condensation des valeurs est deux fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane où la moitié des valeurs occupe le tiers de la surface, alors que l'autre moitié des valeurs occupe les 2/3 de la surface dans la zone supérieure. Les valeurs sont inégalement réparties par rapport à la moyenne puisqu'il y a beaucoup plus de points au-dessous (60 %) qu'au-dessus de la courbe moyenne (40 %).

— La distribution n'est pas homogène, car la tendance des valeurs à se grouper en plusieurs échantillons s'accroît à chaque minute d'incubation. A la onzième minute, l'histogramme permet de reconnaître 4 échantillons différents :

- les temps inférieurs à 32"
- les temps compris entre 40" et 32"
- les temps compris entre 53" et 40"
- les temps supérieurs à 53".

Les 2 premiers échantillons groupent 70 % des valeurs trouvées et sont donc plus importants que les 2 derniers qui n'en comportent que 30 % seulement.

4^e DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRe TÉMOIN.

Nous étudierons successivement la position des points et celle des courbes correspondant à chaque test :

— **La position des points** permet de distinguer :

- 42 % des points sur la surface de 31 cm² commune avec l'aire témoin.
- 58 % des points sur la surface de 62 cm² indépendante de l'aire témoin.

En réalité, la proportion des points qui échappent à l'aire témoin est infime à la 1^{re} minute, puis croît régulièrement jusqu'à la onzième minute :

Minutes d'incubation	Points dans l'aire témoin	Points en dehors de l'aire témoin
1 ^{re}	97 %	3 %
3 ^e	77 %	23 %
5 ^e	49 %	51 %
7 ^e	33 %	67 %
9 ^e	17 %	83 %
11 ^e	8 %	92 %

— **La position des courbes** par rapport à l'aire témoin est la suivante :

- 8 % sont entièrement situées sur l'aire témoin;
- 3 % sont entièrement situées en dehors de l'aire témoin;
- 89 % sont partiellement situées sur l'aire témoin et s'en échappent définitivement à un moment donné :
 - 20 % à la 3^e minute,
 - 28 % à la 5^e minute,
 - 16 % à la 7^e minute,
 - 16 % à la 9^e minute,
 - 9 % à la 11^e minute.

Nous voyons donc que les courbes sont situées pour la plupart sur l'aire témoin au début de l'incubation et que beaucoup vont en sortir au fur et à mesure où celle-ci s'allonge :

Minutes d'incubation	Courbes encore sur l'aire témoin	Courbes échappées de l'aire témoin
1 ^{re}	97 %	3 %
3 ^e	77 %	23 %
5 ^e	49 %	51 %
7 ^e	33 %	67 %
9 ^e	17 %	83 %
11 ^e	8 %	92 %

Ce tableau est identique à celui donnant la position des points représentatifs des valeurs des hémophiles B par rapport à l'aire témoin; il indique que si 92 % des courbes sont extérieures à l'aire témoin à la 11^e minute, 8 % des courbes des hémophiles B restent cependant encore comprises dans cette aire à la fin de l'incubation.

5° COMPARAISON AVEC L'HÉMOPHILIE A.

Bien que nous ayons examiné 3 fois plus d'hémophiles A que d'hémophiles B, le nombre des hémophiles B (50) et a fortiori celui des hémophiles A (158) sont suffisants pour nous permettre de comparer les données statistiques recueillies dans ces deux groupes distincts d'hémophiles.

L'aire de dispersion des valeurs de l'hémophile B a une **limite inférieure** superposable à celle de l'hémophile A, mais sa **limite supérieure**, située nettement au-dessous de celle de l'hémophile A est concave au lieu d'être convexe comme cette dernière (fig. 7). Le **premier côté**, (121") est nettement plus court que celui des hémophiles A (140"). Le **second côté** est légèrement plus court pour les hémophiles B (95") que pour les hémophiles A (106"). Les **intervalles** sont toujours nettement moins grands pour les hémophiles B que pour les hémophiles A; ils ne sont voisins qu'à la 13^e minute. La **surface totale** des hémophiles B (93 cm²) est nettement inférieure à celle des hémophiles A (127 cm²); elle est le double de la surface de l'aire témoin, alors que la surface de l'aire des hémophiles A en est le triple. Si les surfaces communes avec l'aire témoin sont les mêmes dans les 2 catégories d'hémophilie 31 cm² pour les B et 30 cm² pour les A) c'est la surface indépendante de l'aire témoin qui est nettement moins étendue pour les hémophiles B (62 cm²) que pour les hémophiles A (97 cm²). Les **surfaces partielles** ne décroissent pratiquement pas dans l'hémophilie B alors qu'elles décroissent un peu dans l'hémophilie A.

Les **valeurs moyennes** des hémophiles B sont à chaque minute inférieures à celles des hémophiles A; l'écart des valeurs est de 3" à la première minute et de 12" à la treizième minute, ce qui revient à dire que la **dénivellation** de la courbe moyenne des hémophiles B (49) est un peu plus importante que celle de la moyenne des hémophiles A (40). La **pente** est la même pour les 2 courbes jusqu'à la 5^e minute, puis de la 5^e à la 9^e minute, elle diminue moins pour l'hémophile B que pour l'hémophile A; enfin de la 9^e à la 13^e minute, la pente diminue à nouveau de même façon pour les 2 courbes (fig. 8).

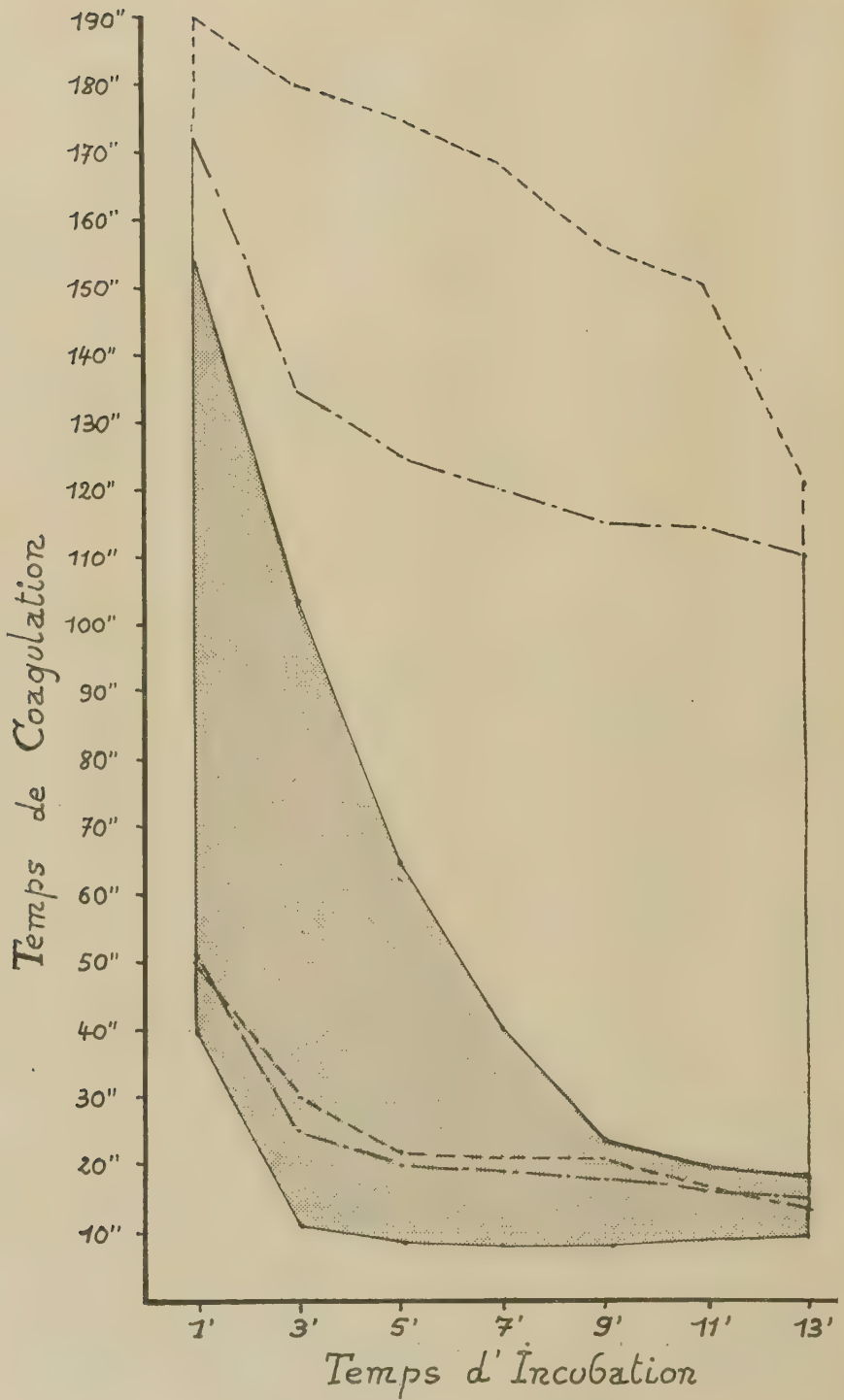


Fig. 7. — Comparaison des aires de dispersion des 158 hémophiles A - - - -
et des 50 hémophiles B — . — . — .

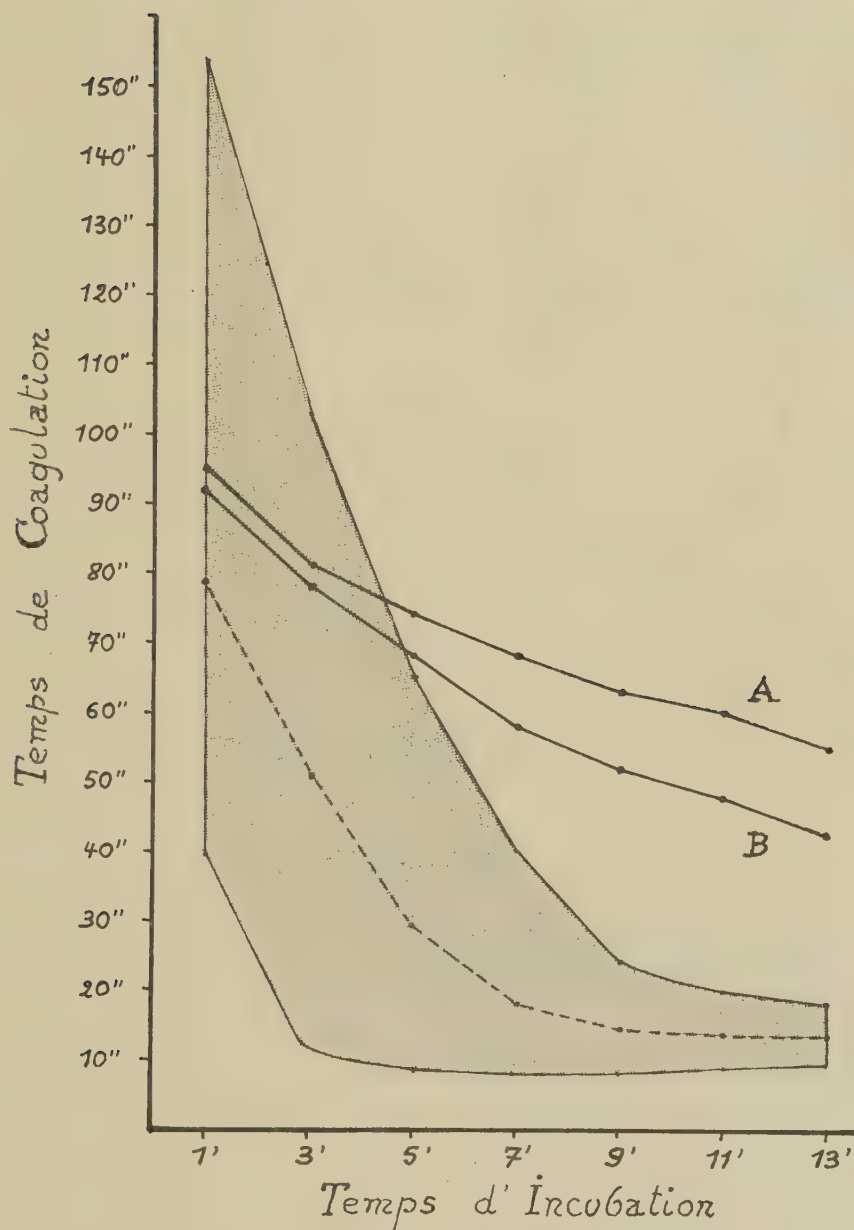


Fig. 8. — Comparaison des Moyennes des 158 hémophiles A et des 50 hémophiles B.

La **distribution des valeurs sur l'aire correspondante de dispersion** est aussi **asymétrique** dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A; cette asymétrie est même plus précoce, puisqu'elle apparaît dès la 7^e minute pour les B alors qu'elle n'est évidente qu'à la 9^e minute pour les A; elle est même un peu plus marquée pour les hémophiles B, puisque on trouve 60 % des valeurs inférieures à la moyenne dans l'hémophilie B quand il n'y en a que 56 % dans l'hémophilie A. La distribution est aussi **hétérogène** dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A, et l'histogramme pratiqué à la onzième minute permet de retrouver 4 échantillons de valeurs dans les 2 types d'hémophilie, mais la répartition des valeurs dans ces échantillons est différente d'une diathèse à l'autre, puisque les 2 échantillons dont les temps sont supérieurs à 40" ne groupent que 30 % des valeurs des hémophiles B alors qu'ils groupent 75 % des valeurs des hémophiles A.

La **distribution des valeurs par rapport à l'aire témoin** n'est pas tout à fait la même dans les 2 diathèses. La **proportion des points** situés hors de l'aire témoin n'est que de 58 % dans l'hémophilie B alors qu'elle est de 67 % dans l'hémophilie A. Si l'on compare les positions des points à chaque minute, on s'aperçoit que c'est dès la 3^e minute que la proportion des valeurs extérieures à l'intervalle témoin est moindre pour l'hémophilie B : à la onzième minute, elle n'est que de 92 % pour l'hémophilie B quand elle est de 99 % pour l'hémophilie A. La **proportion des courbes** entièrement situées en dehors de l'aire témoin est la même dans l'hémophilie A et dans l'hémophilie B (3 %) ; mais s'il n'y a aucune courbe entièrement située sur l'aire témoin dans l'hémophilie A, on en compte 8 % dans l'hémophilie B ; quant aux courbes situées partiellement sur l'aire témoin, elles s'échappent plus tardivement de l'aire témoin dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A.

CONCLUSIONS

Le test « global-céphaline » a été pratiqué 80 fois chez 50 hémophiles B; 92% des tests se sont montrés perturbés.

IV. — LE TEST GLOBAL-CÉPHALINE DANS LES AUTRES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES CONGÉNITALES

Si l'essentiel de notre Etude portant sur les diathèses hémorragiques congénitales est constitué par l'hémophilie A et l'hémophilie B qui sont les plus fréquemment rencontrées, nous avons eu également l'occasion d'observer au laboratoire, depuis 1957, quelques cas de diathèses congénitales infiniment plus rares. Il s'agit de :

- 3 cas d'angiohémophilie A (obs. n° 209, 210, 211).
- 1 cas d'angiohémophilie B (obs. n° 212).
- 2 cas d'hémophilie C (obs. n°s 213 et 214).
- 2 cas de diathèse Hageman (publiés par MM. CROIZAT, FAVRE-GILLY et THOUVEREZ au Congrès de Vienne en 1961 (obs. n°s 215 et 216).

- 1 cas de diathèse Stuart encore inédit, observé en 1962 dans le Service de MM. CROIZAT et REVOL (obs. n° 217).

- 2 cas d'hypoconvertinémie congénitale observés par M. FAVRE-GILLY (obs. n°s 218 et 219).

- 1 cas d'affibrinémie congénitale (obs. n° 220) publié par MM. CAMELIN, REVOL et FAVRE-GILLY en 1955.

- 1 cas de thrombocytopénie congénitale (obs. n° 221) observé récemment par M. FAVRE-GILLY.

- 3 cas de thrombasthénie de Glanzmann (obs. n°s 222, 223 et 224) suivis par M. REVOL et publiés sous la désignation de diacyclothrombopathie.

Nous n'avons pas observé de cas d'hypoprothrombinémie congénitale ni d'hypoaccélélinémie congénitale ou diathèse d'Owren.

Nous étudierons les résultats des tests globaux successivement dans ces différentes diathèses; le petit nombre de cas observés pour chaque diathèse ne nous permettra pas d'adopter une présentation statistique comme nous l'avons fait pour l'hémophilie A et pour l'hémophilie B.

I° ANGIOHÉMOPHILIE A.

Il s'agit, dans les 3 cas observés (observations n°s 209, 210 et 211) d'hémophiles A chez lesquels nous avons trouvé un temps de saignement allongé en dehors de tout désordre plaquettaire. Les 3 tests « global-céphaline » pratiqués sont perturbés, mais à des degrés divers :

Observation 209 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	190	178	175	145	136	107	100
2 test :	115	110	106	105	100	94	75
Observation 210 :							
1 ^{er} test :	131	115	110	98	90	75	70
2 ^e test :	59	60	53	45	47	46	47
Observation 211 :	62	53	45	38	25	22	22
Moyenne hémophiles A :	95	81	74	68	63	60	55
Moyenne Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— dans l'observation n° 209, les courbes représentatives des 2 tests effectués sont nettement situées au-dessus de la courbe moyenne des hémophiles A, donc très éloignées de la courbe moyenne des témoins; la première est entièrement située en dehors de l'aire témoin et la seconde s'en échappe dès la 3^e minute d'incubation; elles semblent donc traduire toutes deux un trouble très important de la thromboplastinoformation.

— dans l'observation n° 210, l'une des deux courbes est située dans tout son trajet au-dessus de la moyenne des hémophiles A, donc loin de la courbe moyenne des témoins, et s'échappe de l'aire témoin dès la 3^e minute; l'autre courbe suit un trajet inférieur en tous ses points à celui de la moyenne des hémophiles A, mais elle est beaucoup plus proche de cette moyenne que de celle des témoins et sort de l'aire de dispersion témoin à la 7^e minute; on peut donc admettre que le trouble de la thromboplastinoformation indiqué est du même ordre que celui de la moyenne des hémophiles A.

— dans l'observation n° 211, la courbe représentative du seul test effectué est plus proche de la moyenne des témoins que de celle des hémophiles A; elle sort de l'aire de dispersion des témoins à la 7^e minute et reste proche de la limite supérieure de cette aire; il s'agit dans ce cas d'un trouble modéré de la thromboplastinoformation.

2° ANGIOHÉMOPHILIE B.

Des malades atteints d'une telle diathèse sont des hémophiles B présentant un temps de saignement allongé; il nous a été donné d'en observer un cas au laboratoire (obs. n° 212).

Observation 212 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	106	81	72	60	48	32	22
2 test :	51	26	22	22	22	20	20
Moyenne Hémophilie B :	92	78	68	58	52	48	43
Moyenne Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— dans l'observation n° 212, la courbe représentative du 1^{er} test effectué est située légèrement au-dessus de la courbe moyenne des hémophiles B jusqu'à la 7 minute, puis devient nettement inférieure à cette courbe à la fin de son trajet où elle se trouve plus près de la moyenne témoin; elle sort de l'aire de dispersion témoin à la 5^e minute; la 2^e courbe est beaucoup plus proche de la moyenne des témoins que de celle des hémophiles B et ne sort qu'à la 11^e minute de l'aire témoin; la thromboplastinoformation se trouve donc faiblement perturbée.

3° HÉMOPHILIE C.

Nous avons examiné 2 sujets du sexe masculin atteints de la diathèse décrite en 1953 par Rosenthal sous le nom de déficience en P.T.A. (observation n° 213 et 214).

— dans l'observation n° 213, 3 tests « global-céphaline » ont été pratiqués. Les courbes des 2 premiers tests sont situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins, mais n'en sont pas très éloignée: l'une s'échappe de l'aire témoin à la 7^e minute, l'autre à la 9^e minute. La 3^e courbe est beaucoup plus éloignée de la courbe moyenne des témoins et sort de l'aire témoin à la 3^e minute.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	77	75	60	41	29	27	26
2 ^e test :	87	66	58	38	28	23	23
3 ^e test :	115	97	96	91	76	60	55
Moyenne :	93	79	71	57	44	37	35

La courbe moyenne des 3 tests s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute, sa **dénivellation** est de 58, légèrement inférieure à la dénivellation de la courbe témoin (65); sa **pente**, moins forte que celle de la moyenne des témoins jusqu'à la 5^e minute, est plus forte de la 5^e à la 13^e minute; cette courbe dessine un S allongé, avec une concavité jusqu'à la 3^e minute, une légère convexité de la 3^e à la 7^e minute, puis une nouvelle concavité de la 7^e à la 13^e minute (fig. 9).

— dans l'observation n° 214, les courbes des six tests sont situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins, et s'échappent toutes de l'aire témoin : trois à la 5^e minute une autre à la 7^e et les 2 autres à la 9^e minute.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
lemps supérieurs :	88	82	73	72	55	43	35
Temps inférieurs :	66	60	50	39	25	21	19
Temps moyens :	79	70	63	50	37	30	26

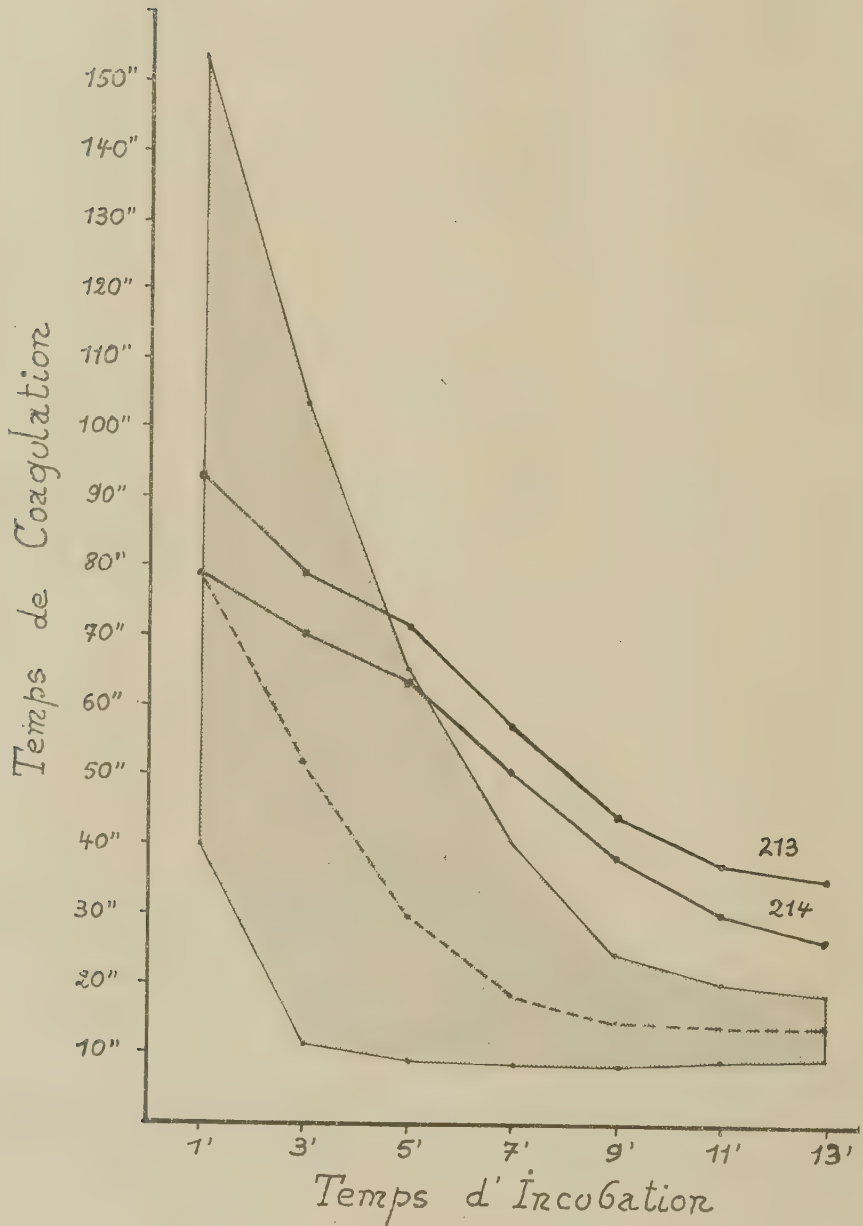


Fig. 9. — Test global-céphaline dans 2 cas d'hémophilie C.

La courbe moyenne des 6 tests s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute pour rester à faible distance de la limite supérieure de l'aire témoin; par sa **dénivellation** (53), par sa **pente**, cette courbe moyenne est très voisine de celle décrite dans l'observation 213 : elle affecte la forme d'un S allongé (fig. 9).

En conclusion, le test « global-céphaline » est perturbé dans l'hémophilie C où les courbes observées affectent la forme d'un S allongé; tout se passe comme si le trouble prédominant était un ralentissement de la vitesse de formation de la thromboplastine, marqué surtout au début de l'incubation et très discret ensuite. On ne peut toutefois exclure une légère insuffisance de la quantité de thromboplastine formée.

4° DIATHÈSE HAGEMAN.

Nous avons eu l'opportunité de pratiquer des tests « global-céphaline » dans 2 cas de cette diathèse décrite par RATNOFF en 1955. Ces 2 cas concernent 2 sœurs, issues d'un mariage consanguin.

— **Dans l'observation n° 215**, (Ghislaine), les courbes représentatives des 5 tests pratiqués sont toutes nettement situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins; la première a son parcours entièrement extérieur à l'aire témoin, deux autres s'en échappent à la 3^e minute et 2 autres à la 5^e minute, traduisant toutes un trouble grave de la thromboplastinoformation, de l'ordre de celui qu'on observe dans les formes majeures d'hémophilie A ou B.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	240	180	160	120	120	120	120
Temps inférieurs :	81	72	69	64	59	60	54
Temps moyens :	113	111	104	93	84	81	78

La courbe moyenne située très au-dessus de la moyenne des témoins, s'échappe de l'aire témoin à la 3^e minute. Sa **dénivellation** est de 35, sa **pente**, moins forte que celle des témoins jusqu'à la 5^e minute, est un peu plus forte que celle-ci de la 5^e à la 13^e minute. Elle reste pendant tout son trajet supérieure à la courbe moyenne des hémophiles. Elle dessine, un peu comme dans l'hémophilie C, un S couché avec une première portion convexe vers le haut jusqu'à la 5^e minute et une seconde portion concave vers le haut de la 7^e à la 13^e minute (fig. 10).

Dans l'observation n° 216, (Eliette) 3 tests globaux ont été effectués, dont les courbes sont situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins et s'échappent de l'aire témoin respectivement à la 3^e à la 5^e et à la 7^e minute.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	108	112	105	92	85	65	60
Temps inférieurs :	79	71	58	35	49	31	31
Temps moyens :	102	94	83	62	55	47	45

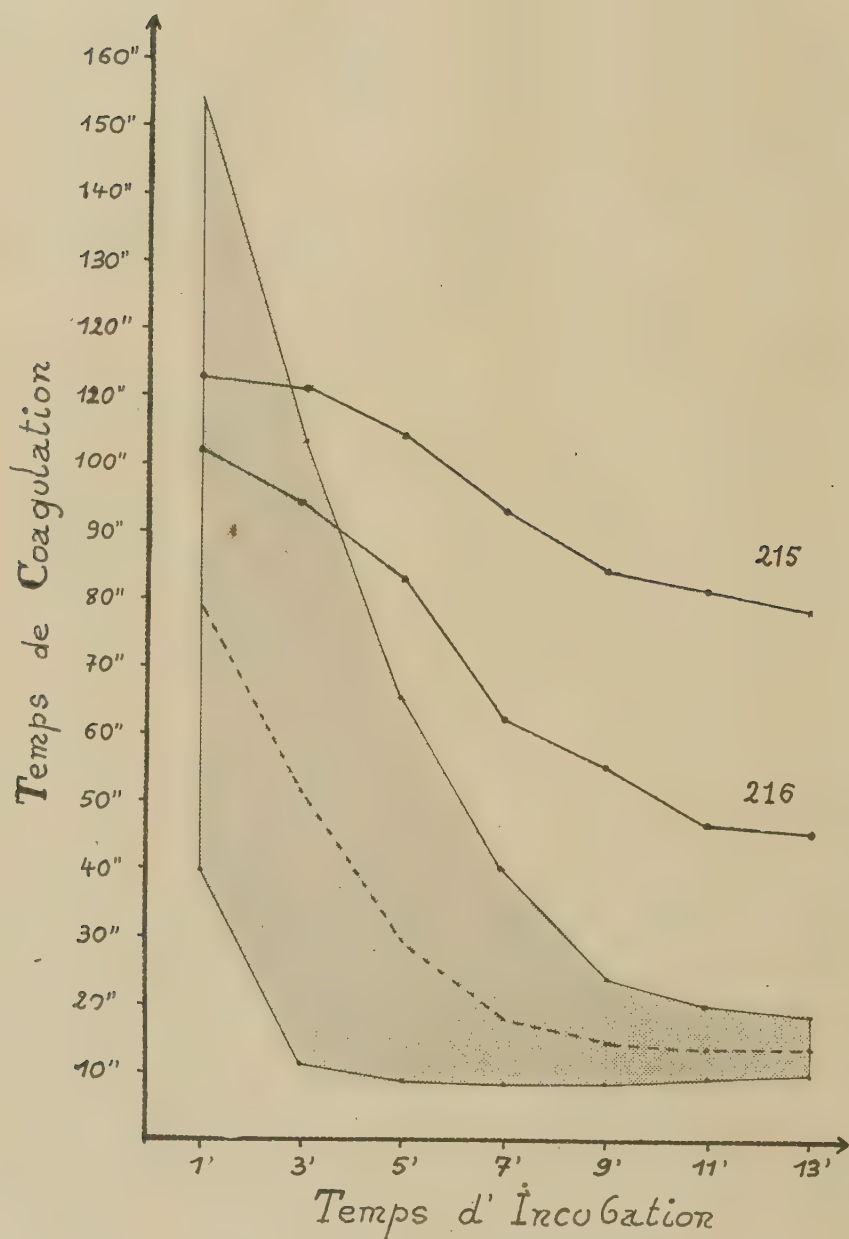


Fig. 10. — Test global-céphaline dans 2 cas de diathèse Hageman.

En conclusion, on retrouve dans cette diathèse la courbe en S décrite dans l'hémophilie C et tout se passe comme si la thromboplastinoformation, très ralentie au début, s'accélérait à partir de la 7^e minute, mais restait néanmoins encore très insuffisante à la 13^e minute.

5° DIATHÈSE STUART.

Décrite par HOUIGIE en 1956, cette diathèse qui frappe également les 2 sexes, se caractérise à la fois par un trouble d'activation de la thromboplastine extrinsèque (allongement du temps de Stypven, troubles de la consommation de la prothrombine et de la génération de la thromboplastine). Nous avons pu vérifier le trouble du test « global-céphaline » dans un cas de diathèse Stuart observé chez une jeune fille.

— Dans l'observation n° 217, la courbe représentative du seul test effectué suit un trajet inférieur à la courbe moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, puis croise cette courbe et, se relevant, lui devient supérieure à la fin de son trajet, sortant de l'aire témoin à la onzième minute.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Obse. n° 217 :	72	39	16	16	21	25	30
Moy. des témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

On ne saurait parler de **dénivellation** pour cette courbe dont la **pente** est aussi forte que celle des témoins jusqu'à la 5^e minute, puis qui n'a plus de pente de la 5^e à la 7^e minute, et dont la pente s'inverse de la 9^e à la 13^e minute. Cette courbe a donc une forme en cupule avec une dépression centrale (fig. 11).

On peut conclure que, dans la diathèse Stuart, la vitesse de formation et la quantité de thromboplastine formée sont normales jusqu'à la 7^e minute. A partir de la 7^e minute, il se produit soit un blocage de la formation, soit une perte prématurée de l'activité de la thromboplastine déjà formée. C'est ce type de trouble que nous proposons d'appeler trouble d'activation de la thromboplastine.

6° HYPOCONVERTINÉMIE CONGÉNITALE.

Cette diathèse, décrite par ALEXANDER en 1951, peut atteindre les 2 sexes; elle comporte uniquement un défaut d'activation de la thromboplastine extrinsèque (allongement du temps de Quick); la formation de la thromboplastine intrinsèque s'effectue normalement, si bien que le temps de Stypven est normal, de même que la consommation de la prothrombine et la génération de la thromboplastine. Nous avons pu vérifier en 2 cas (n°s 218 et 219) chez 2 enfants appartenant à 2 familles différentes, que la génération de thromboplastine était pratiquement normale dans cette diathèse.

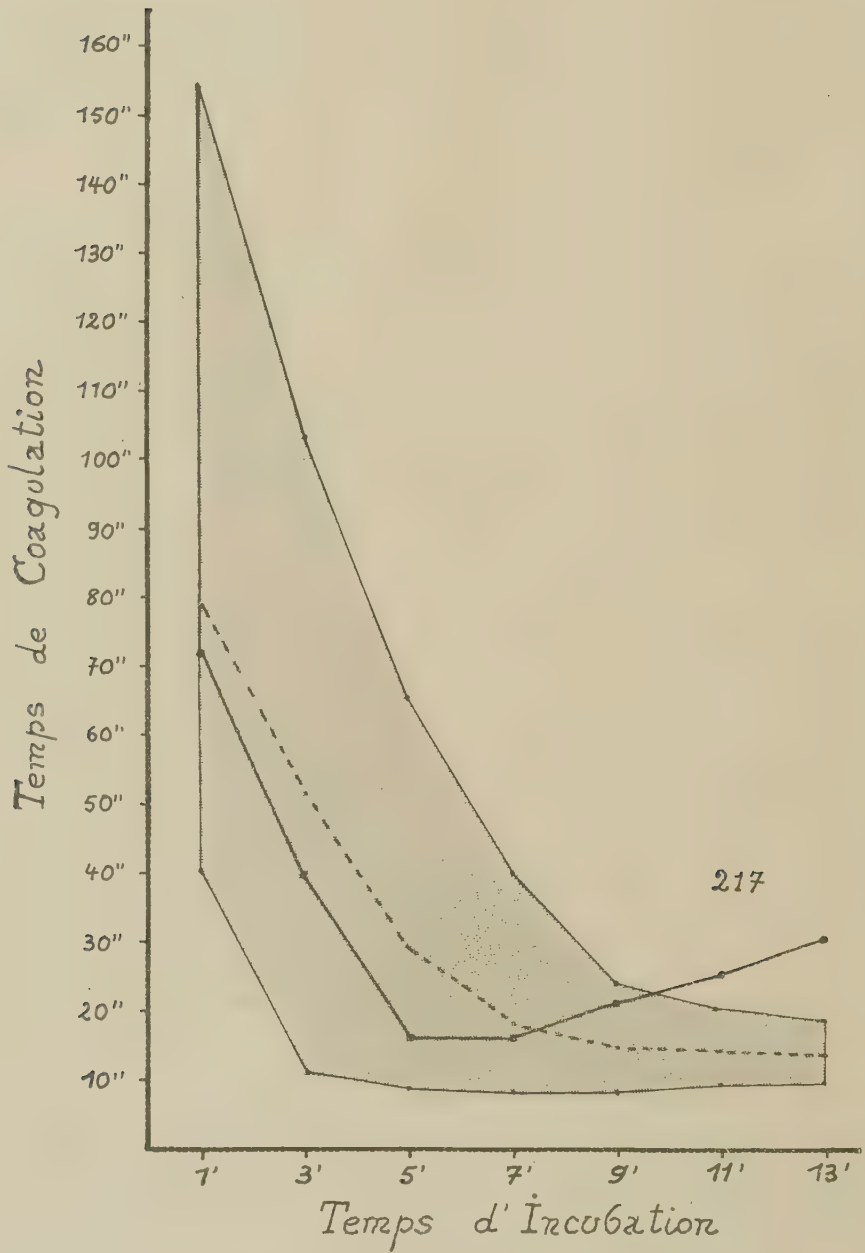


Fig. 11. — Test global-céphaline dans 1 cas de diathèse Stuart.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 218 :	82	54	30	18	14	14	14
N° 219 :	67	60	25	17	15	15	17

ainsi le test « global-céphaline » apparaît normal dans l'hypoconvertinémie congénitale.

7° HYPOACCÉLÉRINÉMIE CONGÉNITALE.

Décrite par OWREN en 1947 sous le nom de parahémophilie, cette diathèse est exceptionnelle ; nous n'en avons pas observé de cas mais les publications nous apprennent que cette diathèse comporte un double d'activation à la fois de la thromboplastine extrinsèque et de la thromboplastine intrinsèque et qu'ainsi le test « global-céphaline » y est perturbé.

8° HYPOPROTHROMBINÉMIE CONGÉNITALE.

Les observations authentiques d'hypoprothrombinémie congénitale sont encore plus rares que les précédentes ; nous n'en avons observé aucun cas, mais il a été précisé récemment par BORCHGREVINK que la génération de la thromboplastine intrinsèque y était normale.

9° AFIBRINÉMIE CONGÉNITALE.

Dans le cas d'un jeune garçon atteint de cette diathèse (n° 220) le test global céphaline s'est montré entièrement normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 220 :	93	61	47	26	16	14	17

10° THROMBOCYTOPÉNIE CONGÉNITALE.

La thrombocytopénie apparaît exceptionnellement congénitale. Dans le cas récent d'une jeune femme qui saignait depuis sa naissance et avait toujours été thrombocytopénique (n° 221) nous avons vérifié que le test global céphaline était entièrement normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 221 :	50	9	10	10	11	12	13

11° THROMBASTHÉNIE CONGÉNITALE.

Dans cette diathèse, décrite par GLANZMANN et NAEGELI, les troubles essentiels sont un défaut de la rétraction du caillot et un défaut de l'agglutination des plaquettes, alors que les tests de coagulation sont le plus souvent trouvés normaux.

Dans 3 cas confiés par le docteur REVOL, nous avons pu vérifier que le test « global-céphaline » était normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Obs. n° 222 :	83	101	36	24	16	15	15'
Obs. n° 223 :	100	101	64	17	13	14	14
Obs. n° 224 :	63	13	10	10	10	10	11

CONCLUSIONS

— Le test « global-céphaline » apparaît normal dans les diathèses plaquettaires (thrombopénie ou thrombasthénie) et dans les diathèses plasmatiques qui n'affectent pas la formation de la thromboplastine intrinsèque (hypoprothrombinémie et hypoconvertinémie).

— Le test « global-céphaline » est perturbé dans l'angiohémophilie A ou B, comme il peut l'être dans l'hémophilie A ou B : le trouble porte à la fois sur la vitesse de formation de la thromboplastine et la quantité de thromboplastine formée et les courbes ont une pente qui s'atténue peu à peu.

— Le test « global-céphaline » est aussi perturbé dans l'hémophilie C et la diathèse Hageman, mais le trouble porte surtout sur la vitesse de formation au départ et les courbes ont la forme d'un S couché, par la suite d'une accélération de la pente en cours d'incubation.

— Le test « global-céphaline » paraît normal au début de l'incubation dans la diathèse Stuart et l'hypoaccélérimémie; la thromboplastine formée perd rapidement son activité et les courbes ont une forme en cupule avec une pente d'abord descendante puis ascendante.

V. — DANS LES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES ACQUISES AVEC ANTICOAGULANT SPONTANÉ

Plusieurs types d'anticoagulants spontanés ont été décrits, responsables de diathèses hémorragiques acquises différentes de l'hémophilie vraie. Par leur mode d'inhibition de la coagulation, on peut distinguer les antithromboplastinogènes, inhibiteurs de la formation de la thromboplastine, les antithromboplastines, qui inhibent la thromboplastine formée et les antithrombines qui s'opposent à la thrombine formée.

Nous rapportons les résultats des T.G.T. globaux pratiqués dans 3 cas de diathèse acquise avec antithromboplastinogène :

— 1 cas au cours d'une polyarthrite chronique évolutive, publié en 1957 par MM. RAVAUULT, FAVRE-GILLY et THOUVEREZ (obs. n° 225).

— 1 cas au cours d'accidents sériques, publié en 1957 par MM. REVOL, FAVRE-GILLY et THOUVEREZ (obs. n° 226).

— 1 cas inédit observé en 1959 (obs. n° 227).

Nous étudierons ensuite l'effet d'une injection d'héparine sur le test global (obs. n° 228) avant d'exposer les résultats obtenus dans 3 cas de diathèse acquise avec antithrombine :

— 2 cas au cours de lupus érythémateux publiés en 1957, l'un par MM. THIERS, FAVRE-GILLY, CHASSARD et THOUVEREZ (obs. n° 229) et l'autre par MM. FAVRE-GILLY, NORMAND, GUILLOT, THOUVEREZ et FROMENT (obs. n° 230).

— 1 cas au cours d'un myélome multiple des os, publié en 1960 par MM. FAVRE-GILLY, THOUVEREZ, REVOL et CROIZAT (obs. n° 231).

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBOPLASTINOGENÈS.

Les antithromboplastinogènes sont le plus souvent rencontrés. L'anticoagulant trouvé inhibe la formation de la thromboplastine, c'est-à-dire qu'il n'allonge ni le temps de Quick ni le temps de thrombine. Le plus souvent, il inhibe électivement le facteur antihémophilique A, plus rarement le facteur B; quoi qu'il en soit, le retentissement sur le test global est toujours marqué, comme il est possible de le voir en consultant le tableau suivant :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observ. n° 225	54	40	37	37	37	35	35
Observ. n° 226	90	69	34	30	27	30	30
Observ. n° 227	110	100	80	52	46	49	45
Moyenne témoins	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— Dans l'observation n° 225, la courbe représentative du test global est située au début de son trajet au-dessous de la courbe moyenne des témoins, puis elle la croise entre la 3^e et la 5^e minute et lui devient supérieure. Elle sort de l'aire témoin à la 9^e minute. La thromboplastinoformation semble inhibée dès la 3^e minute d'incubation.

— Dans l'observation n° 226, la courbe est située au-dessus de la moyenne des témoins pendant tout son trajet, mais n'en demeure pas très éloignée. Elle sort de l'aire témoin à la 9^e minute. L'inhibition de la thromboplastinoformation paraît se manifester à la 5^e minute d'incubation.

— Dans l'observation n° 227, la courbe est nettement située dans tout son trajet au-dessus de la moyenne des témoins. Elle sort de l'aire témoin à la 5^e minute et la thromboplastinoformation apparaît inhibée à la 7^e minute d'incubation.

Dans les 3 cas, l'anticoagulant se comportait de même, ne perturbant ni le temps de Quick, ni le temps de Thrombine, mais allongeant le temps de Howell et les tests globaux de la coagulation. Le test global a toujours été trouvé perturbé.

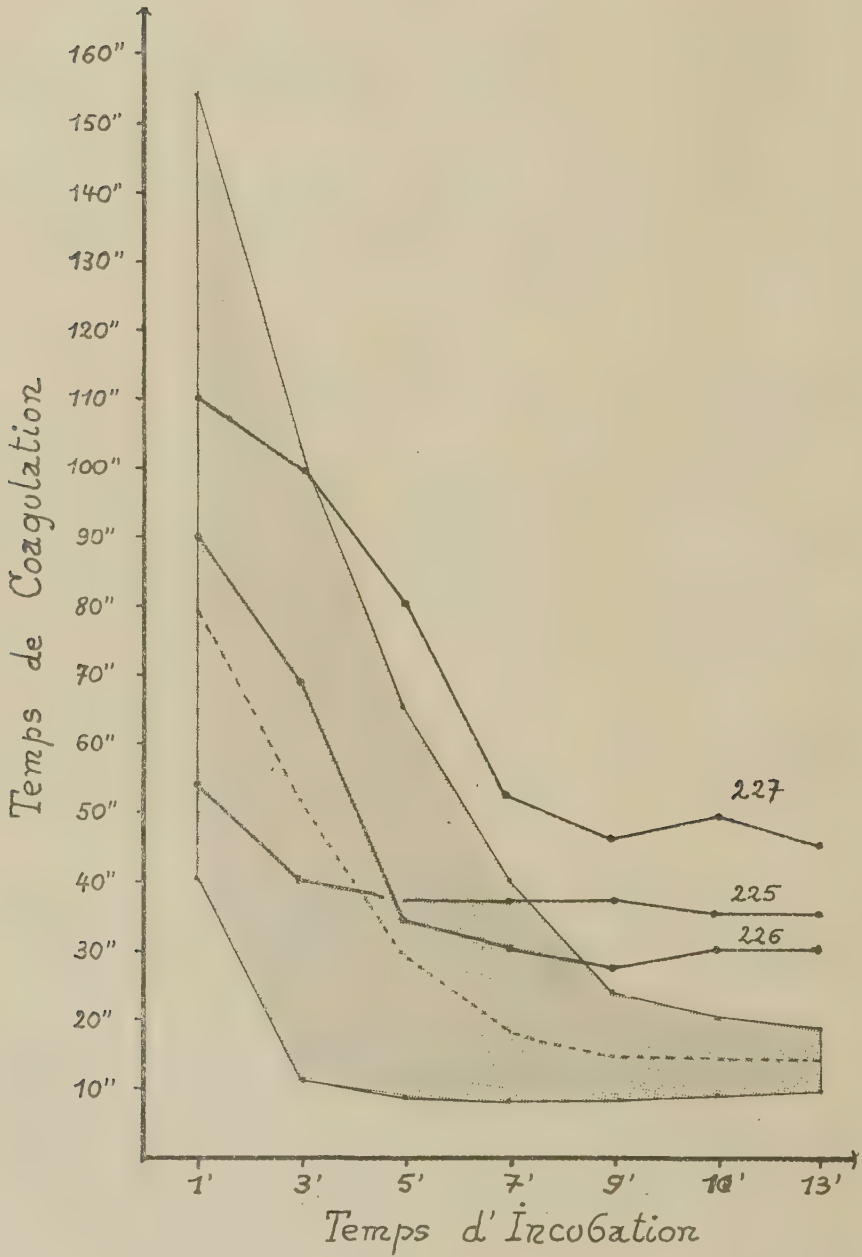


Fig. 12. — Test global céphaline dans 3 cas d'anticoagulant spontané de type antithromboplastinogène.

Deux des courbes (226 et 227) bien que situées dans tout leur trajet au-dessus de la moyenne des témoins présentent une dénivellation voisine de celle de cette dernière (60'' et 65''); la 3^e de ces courbes (225) présente par contre une dénivellation minime. Mais si l'on examine les 3 courbes représentatives de ces tests sur un même graphique, on peut voir qu'elles présentent une allure générale très comparable; elles comportent en effet deux segments : le premier segment présente une fort pente, comparable à celle de la courbe témoin, puis brusquement la pente devient nulle et le second segment, horizontal, est situé à un niveau bien plus élevé que le segment correspondant de la courbe témoin. Il semble qu'on assiste brusquement à un blocage de la génération de la thromboplastine par l'anticoagulant; la précocité de ce blocage ne semble pas dépendre de la puissance de l'anticoagulant, puisque l'anticoagulant le plus net que nous ayons observé (obs. n° 227) est aussi celui qui s'est manifesté le plus tardivement (7^e minute) (fig. 12).

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBINES.

Les antithrombines ont la particularité d'allonger à la fois le temps de Howell, le temps de Quick et le temps de Thrombine, mais leur expression dominante est l'allongement du temps de thrombine. L'antithrombine peut être **du type de l'héparine**, et son effet anticoagulant est alors neutralisable par le sulfate de protamine; elle peut être aussi **distincte de l'héparine**.

Nous rapportons tout d'abord le résultat d'un test global effectué 20 minutes après injection intraveineuse de 25 mg d'héparine chez un adulte (obs. n° 228), puis les résultats notés dans 3 cas d'héparinémie observée au cours d'un lupus érythémateux (obs. nos 229 et 230) et au cours d'un myélome (obs. n° 231).

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Obs. n° 228 (Héparinémie physiol.)	98	79	51	23	28	30	—
Obs. n° 299	50	13	14	16	17	19	
Obs. n° 230	110	55	23	16	14	14	
Obs. n° 231	134	102	53	17	14	15	
Moyenne Témoins	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— **dans l'observation n° 228**, la courbe est entièrement située au-dessus de la courbe moyenne témoin, mais n'est pas très éloignée d'elle. Elle sort de l'aire témoin à la 9^e minute.

— **dans les observation nos 229 et 230**, les courbes sont très voisines de la moyenne des témoins, et entièrement situées sur l'aire témoin : elles peuvent être considérées comme normales.

— **dans l'observation n° 231**, la courbe, bien que sortant momentanément de l'aire témoin à la 3^e minute, peut aussi être considérée comme normale.

Nous pouvons donc conclure que si le test global s'est avéré perturbé dans le cas d'héparinémie expérimentale, nous l'avons trouvé normal dans les 3 cas d'antithrombine du type de l'héparine observés par nous. Il est probable que le trouble du test global n'apparaît que si l'anticoagulant est assez puissant.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude du test global-céphaline en présence d'anticoagulants circulants de divers types en dehors de l'hémophilie, nous pouvons conclure que ce test a toujours été trouvé nettement perturbé dans nos 3 observations d'antithromboplastinogène, qu'il s'est avéré légèrement perturbé dans notre héparinémie expérimentale et qu'il s'est révélé normal dans nos 3 observations d'antithrombine du type de l'héparine.

VI. — CHEZ LES MALADES TRAITÉS PAR LES ANTIVITAMINES K

Une partie importante de l'activité quotidienne d'un laboratoire de coagulation consiste à contrôler l'action biologique des médications anticoagulantes au long cours. Il s'agit principalement de vérifier l'effet des dicoumariniques sur le complexe prothrombinique et d'évaluer leur retentissement sur la coagulabilité globale du sang. Le temps de Quick principalement, mais aussi le test de Tolérance à l'Héparine *in vitro* et le thromboélastogramme sont les examens les plus couramment pratiqués à cet effet. Nous avons voulu savoir dans quelle mesure le T.G.T. était sensible à l'action des antivitamines K, et nous avons procédé pour cela à 2 ordres de recherches.

Nous nous sommes placés tout d'abord dans des conditions physiologiques en recherchant quels étaient les effets d'une telle médication **sur 2 témoins** : influence de la durée, de la dose, de l'arrêt de la médication.

Nous avons recherché ensuite ce qu'était devenu le T.G.T. de **2 malades** soumis depuis plusieurs années à un traitement anticoagulant.

Nous étudierons ici le retentissement d'une telle thérapeutique sur le test « global-céphaline » seulement, mais nous rappellerons que les 4 cas étudiés ont été chaque fois l'objet d'un contrôle biologique complet.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Deux témoins (observations nos 232 et 233) ont absorbé par voie orale une antivitamine K actuellement à l'étude, le L.M. 96, pendant un laps de temps variable; ils ont reçu de fortes doses au cours des 2 premiers jours de chacune des expériences et les jours suivants un traitement d'entretien. Nous rapportons les résultats des T.G.T. globaux pratiqués à diverses reprises au cours du traitement et en fin de traitement, en indiquant chaque fois quelles étaient la dose totale d'anticoagulant à ce moment absorbée et l'activité prothrombinique.

Dans l'observation n° 232, le sujet a absorbé l'antivitamine K en 2 périodes successives séparées par un intervalle de 10 jours.

— la première expérience a duré 18 jours pendant lesquels la dose totale reçue a été de 360 mg. Nous avons pratiqué un test global au 20^e jour, soit 48 heures après l'arrêt de la médication, alors que le taux de prothrombine était encore abaissé à 13 % :

	Dose en mg.		1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
48 heures	—	—	—	—	—	—	—	—	—
après arrêt :	360	13 %	87	84	50	35	15	14	13
Moyenne des Témoins :			79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

Nous voyons que la courbe représentative de ce test est située un peu au-dessus de la courbe témoin jusqu'à la 7^e minute, puisqu'elle est pratiquement confondue avec elle de la 7^e à la 13^e minute; elle est cependant entièrement comprise dans l'aire témoin.

— la seconde expérience a duré 15 jours pendant lesquels le sujet a absorbé une dose totale de 230 mg. Le taux de prothrombine s'abaissa progressivement pour atteindre 14 % au 8^e jour; il se maintint ensuite entre 15 et 21 %. Divers tests globaux furent pratiqués.

Date	Dose en mg.	Prothromb.	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 9 ^e jour	200	21 %	68	58	37	17	14	15	15
au 10 ^e jour	210	21 %	73	71	50	29	15	13	14
au 11 ^e jour	215	15 %	75	74	70	67	60	45	25
au 16 ^e jour (24 h. après arrêt)	230	18 %	66	35	21	21	25	30	32

• au 9^e jour, alors que le sujet avait reçu 200 mg. de l'anticoagulant et que son activité prothrombinique était de 21 %, nous constatons que la courbe de son test global est très voisine de la courbe moyenne des témoins, donc entièrement comprise sur l'air de dispersion de ceux-ci; la thromboplastinoformation est donc normale à ce moment.

• au 10^e jour, la dose totale reçue est maintenant de 210 mg., le taux de prothrombine de 21 %. On constate que si la courbe globale est entièrement comprise dans l'aire témoin, elle est située au-dessus de la courbe témoin jusqu'à la 7^e minute; les 2 courbes sont pratiquement confondues de la 7^e à la 13^e minute. La thromboplastinoformation est donc un peu ralentie au début de l'incubation.

• au 11^e jour, la dose totale, de 215 mg, n'a varié que de 5 mg. par rapport au jour précédent; le taux de prothrombine est de 15 %. La courbe du test global se trouve située nettement au-dessus de la moyenne témoin, et sort de l'aire témoin dès la 5^e minute : elle indique maintenant une thromboplastinoformation nettement perturbée.

• **au 16^e jour**, le sujet a maintenant absorbé la dose totale de 230 mg., mais il a cessé de prendre toute médication depuis 24 heures; son taux de prothrombine est de 18 %. La courbe globale est située un peu au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 5^e minute, mais devient supérieure de la 7^e minute à la 13^e minute, affectant l'allure des courbes précédemment rencontrées dans la diathèse Stuart. Cette courbe sort de l'aire témoin à la 9^e minute, indiquant un déficit encore légèrement marqué de la thromboplastinoformation.

Dans l'observation n° 233, le sujet a reçu 220 mg. de L.M. 96 répartis en 14 jours. Son activité prothrombinique globale s'est abaissée progressivement pour atteindre 15 % au 9^e jour, et s'est maintenue inférieure à 30 % dans la suite de l'expérience. Des tests globaux de génération de thromboplastine ont été pratiqués à 4 reprises :

Date	Dose en mg.	Prothromb.	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 6 ^e jour	180	28 %	59	27	15	14	13	14	15
au 7 ^e jour	185	26 %	68	26	18	16	17	18	20
au 9 ^e jour	195	15 %	82	82	83	65	58	40	25
au 14 ^e jour (24 h. après arrêt)	220	33 %	44	18	12	14	17	17	19

— **au 6^e jour**, le sujet a déjà reçu au total 180 mg. d'anticoagulant; son taux de prothrombine est de 28 %. La courbe du test global est tout à fait comparable à la courbe moyenne témoin, donc entièrement comprise sur l'aire de dispersion témoin; la génération de la thromboplastine est donc normale.

— **au 7^e jour**, le témoin a reçu une dose totale de 185 mg; le taux de prothrombine est de 26 %. La courbe représentative du test global, comparable à celle des témoins jusqu'à la 7^e minute, lui est légèrement supérieure à la fin de son trajet. Entièrement comprise dans l'aire témoin jusqu'à la 11^e minute, cette courbe en sort légèrement à la 13^e minute. La thromboplastinoformation est donc à la limite extrême des variations normales.

— **au 9^e jour**, le sujet a reçu 195 mg., donc 10 mg. de plus que le jour précédent; le taux de prothrombine est de 15 %. La courbe représentative du test global est maintenant entièrement située au-dessus de la courbe moyenne des témoins, elle sort de l'aire de dispersion de ceux-ci à la 5^e minute indiquant donc un net fléchissement de la thromboplastinoformation.

— **au 14^e jour**, le sujet qui a reçu sa dose totale de 220 mg., a cessé de prendre l'anticoagulant depuis 24 heures; le taux de prothrombine est de 33 %. La courbe globale, située au-dessous de la moyenne témoin jusqu'à la 7^e minute, lui devient supérieure de la 9^e à la 13^e minute. Elle est entièrement située sur l'aire témoin, mais cependant très proche de la limite supérieure de cette dernière à la fin de son trajet. Elle affecte l'allure générale des courbes décrites dans la diathèse Stuart, sans marquer de déficit de la thromboplastinoformation.

OBSERVATIONS DE TRAITEMENTS ANTIICOAGULANTS AU LONG COURS.

Nous suivons depuis plusieurs années au laboratoire des malades soumis à un traitement anticoagulant au long cours; nous présentons, pour 2 d'entre eux, les variations du test « global-céphaline » (obs. nos 234 et 235).

Dans l'observation 234, il s'agit d'une malade suivant une thérapeutique anticoagulante depuis de nombreuses années en raison d'accidents thrombophlébitiques récidivants. Nous avons eu l'occasion de pratiquer des tests globaux à plusieurs reprises :

Date	Prothromb.	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
		—	—	—	—	—	—	—
après un an d'éthylidicoumarol	35 %	50	25	17	17	20	20	22
après 2 ans de coumarine	11 %	110	94	90	90	88	87	79
48 heures après arrêt	60 %	65	55	25	17	17	16	17
1 an après reprise	32 %	81	69	46	37	23	21	20
1 an après reprise	23 %	64	49	30	33	32	36	35

— au bout d'une année d'un traitement continu au dicoumarinyl-acétate d'éthyle, nous lui avons trouvé un taux de prothrombine à 35 %; la courbe du test global pratiqué ce jour-là est inférieure à la courbe moyenne témoin jusqu'à la 7^e minute, puis supérieure à cette courbe à la fin de son trajet. Située sur l'aire témoin au début de son trajet, elle sort à peine de cette dernière à la 11^e minute. Son allure générale rappelle celle d'un déficit en facteur Stuart.

— la malade change ensuite d'antivitamine K et prend pendant 2 ans de la Coumarine. Nous pratiquons un test global un jour où son taux de prothrombine est de 11 %; sa courbe est située largement au-dessus de la moyenne témoin pendant tout son trajet et sort nettement de l'aire témoin dès la 5^e minute; la thromboplastinoformation est donc nettement perturbée. La malade cesse alors de prendre toute médication pendant 48 heures, sa prothrombine remonte au taux de 60 %, et la courbe de son test global est trouvée voisine de la moyenne des témoins, entièrement comprise dans l'aire de dispersion de ces derniers.

— enfin le traitement à la Coumarine est repris sans discontinuer pendant 1 an à la dose de 1 comprimé par jour :

- un jour où le taux de prothrombine est de 32 %; nous lui trouvons un test global dont la courbe représentative est située au-dessus de la moyenne témoin, mais dans la zone témoin dont elle ne s'échappe qu'à la 11^e minute.

- quelques semaines plus tard, alors que le taux de prothrombine est de 23 %, on lui trouve un test global un peu plus perturbé que le précédent, la courbe s'échappant de l'aire témoin à la 9^e minute.

Dans ces 2 cas la génération de la thromboplastine a donc été trouvée perturbée.

Dans l'observation 235, il s'agit d'un homme ayant présenté un infarctus du myocarde, soumis depuis lors à un traitement continu par la Phényl-indanedione et chez lequel nous avons pratiqué à 2 reprises un test de génération de la thromboplastine :

Date	Prothromb.	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Après 1 an de Pindione	37 %	109	101	67	51	31	30	27
Après 2 ans de Pindione	25 %	79	61	49	34	29	24	24

— au bout d'un an de traitement, alors que le taux de Prothrombine est de 37 %, la courbe du test global est trouvée supérieure en tous ses points à la moyenne témoin; elle sort de l'aire témoin à la 7^e minute.

— après 2 ans de traitement, un jour où le taux de Prothrombine est de 25 %, la courbe du test global est toujours supérieure à la moyenne des témoins mais ne sort de l'aire de dispersion de ces derniers qu'à la 11^e minute.

Le test global-céphaline est donc légèrement, mais nettement trouvé perturbé.

CONCLUSIONS

L'ensemble des données expérimentales et la surveillance de traitements anticoagulants au long cours nous permettent donc de conclure que le test global-céphaline peut être sensible à l'action des antivitamines K. Nous pouvons apporter les précisions suivantes :

— le trouble du test-global commence à se manifester à la fin de la première décade du traitement anticoagulant et cesse 24 à 48 heures après son arrêt, même si le traitement dure depuis plusieurs années;

— ce trouble se manifeste d'abord par un ralentissement de la thromboplastinoformation, puis par un déficit de celle-ci; après l'arrêt de la médication, la thromboplastinoformation devient plus abondante, mais reste un peu ralentie, la courbe représentative rappelant assez bien celle décrite dans la diathèse Stuart (trouble d'activation de la thromboplastine intrinsèque).

— il faut une certaine accumulation de la médication anticoagulante pour que le ralentissement se manifeste, mais il suffit ensuite d'une augmentation minime de la dose totale pour que le déficit en thromboplastine formée apparaisse.

— la perturbation du test global n'apparaît nettement que lorsque l'activité prothrombinique globale est inférieure à 30 %; mais les 2 troubles ne sont pas très étroitement liés puisque l'activité prothrombinique peut se maintenir plusieurs jours à ce taux au début du traitement sans que le test global soit perturbé et, à l'arrêt de la médication, le test global revient plus vite normal que le taux de prothrombine qui remonte plus progressivement.

VII. — LE TEST GLOBAL CÉPHALINE DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

Nous avons pratiqué 30 Tests de Génération dans 25 cas de cirrhose alcoolique du Foie provenant du service du Prof. LEVRAT (obs. nos 236 à 260). Ces cas ont fait l'objet d'une étude sur « l'exploration de l'Hémostase dans la cirrhose alcoolique » publiée en 1961 dans la Revue internationale d'Hépatologie (BRETTE, FAVRE-GILLY, TISSOT et THOUVEREZ).

Les caractéristiques de la distribution des valeurs trouvées à l'aide du test « global-céphaline » sont les suivantes :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	45" à 161"	116"	80"	72"
3 ^e	19 à 120	101	62	59
5 ^e	13 à 90	77	44	34
7 ^e	13 à 83	70	33	29
9 ^e	11 à 79	68	28	20
11 ^e	10 à 75	65	26	18
13 ^e	9 à 70	61	24	19

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Tracée à partir des valeurs extrêmes (voir fig. 13), elle mérite une description spéciale car sa silhouette est intermédiaire entre celle des témoins et celle des hémophiles B.

— **La limite inférieure** et le **premier côté** sont tout à fait comparables à ceux de l'aire témoin.

— **La limite supérieure** présente entre les valeurs extrêmes de 161" et de 70", une dénivellation de 91 inférieure à celle de 136 observée chez les témoins. Elle est concave vers le haut, comme celle des témoins. Sa pente, forte jusqu'à la 5^e minute, diminue brusquement de la 5^e à la 13^e minute. Elle est située au-dessus de la limite supérieure de l'aire témoin dans tout son trajet; l'écart qui sépare ces limites n'est que de 7" à leur origine, puis il va grandir et devenir de 50" à leur terminaison.

— **Le second côté** est de 70", environ huit fois plus long que celui de l'aire témoin (9").

— **Les intervalles** à l'intérieur de l'aire sont du même ordre que ceux des témoins jusqu'à la 3^e minute; puis ils décroissent beaucoup moins qu'eux et conservent, pendant les 3 dernières minutes d'incubation étudiées, une étendue voisine de 25", c'est-à-dire plus de deux fois supérieure aux intervalles témoins correspondantes.

— **La surface totale**, de 77 cm², n'est donc pas tout à fait le double de celle des témoins; la moitié environ est commune avec l'aire témoin et l'autre moitié indépendante.

— **Les surfaces partielles** diminuent moins que celles des témoins.

	Cirrholes	Témoins
Surface totale	77 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	33	27
2 ^e surface partielle	24	10,5
3 ^e surface partielle	20	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est représentée par les courbes moyenne et médiane (fig. 13).

— **La courbe moyenne** présente entre les valeurs de 80" et de 24" une **dénivellation** de 56 un peu plus faible que celle des témoins (65); elle est concave vers le haut; sa **pente**, assez forte de la 1^{re} à la 5^e minute, est cependant moins marquée que celle des témoins; les 2 courbes présentent une pente semblable de la 5^e à la 9^e minute; la pente de la moyenne des cirrholes persiste faiblement de la 9^e à la 13^e minute, alors que la courbe moyenne des témoins ne présente plus de pente pendant la dernière partie de son trajet. Elle est située constamment au-dessus de la moyenne des témoins; le décalage qui sépare les deux courbes, infime à leur origine (1"), va peu à peu s'accroître pour être plus marqué à leur terminaison (14"). Elle ne sort de l'aire témoin qu'à la 9^e minute; elle est beaucoup plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de son aire de dispersion, surtout à la fin du temps d'incubation.

— **La courbe médiane** franchit entre les valeurs de 72" et de 19" une **dénivellation** de 53. Elle est toujours située au-dessous de la moyenne des cirrholes ce qui témoigne d'une asymétrie persistante de la distribution. Elle présente une **pente** d'ensemble plus forte que celle de la moyenne et l'écart qui sépare les 2 courbes devient très marqué de la 5^e à la 13^e minute. Fait important à noter, la médiane est entièrement comprise sur l'aire témoin, alors que la moyenne s'en échappe à la 9^e minute. Elle est située près de la limite inférieure de son aire, beaucoup plus nettement encore à la fin qu'au début de son trajet.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES DES CIRRHOSSES.

— **La distribution est très asymétrique** à toutes les minutes d'incubation, mais surtout à partir de la 5^e minute. La condensation des valeurs est trois fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane où la moitié des valeurs occupe le 1/4 de la surface, alors que l'autre moitié des valeurs occupe, dans la zone supérieure, les 3/4 de la surface; les valeurs sont inégalement réparties par rapport à la moyenne puisqu'il y a beaucoup plus de points au-dessous (71 %) qu'au-dessus de la courbe moyenne (29 %).

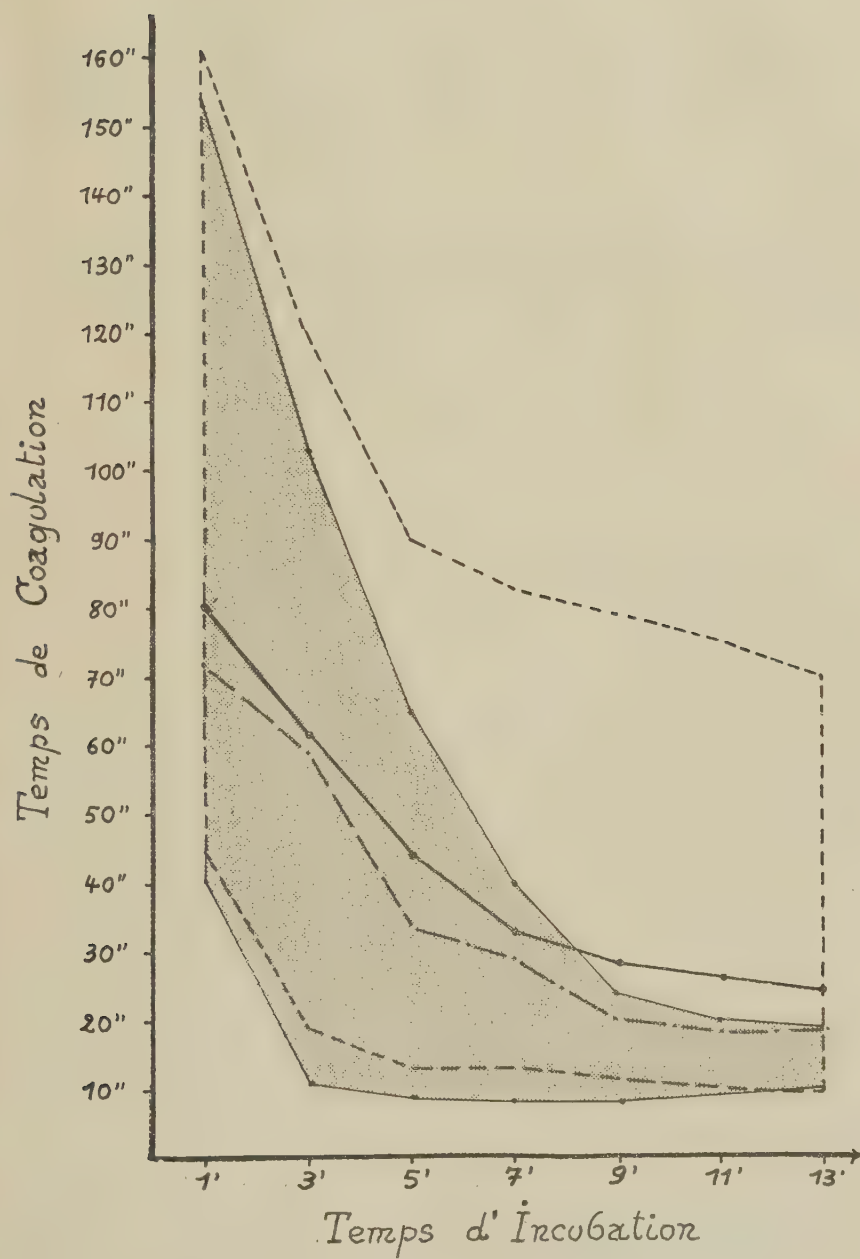


Fig. 13. — Test global-céphaline dans 25 cas de cirrhose alcoolique du foie.

— Aire de dispersion.
— Moyenne.
- - - Médiane.

— La distribution n'est pas homogène, car nous nous trouvons en présence de 2 échantillons de valeurs dès la 5 minute d'incubation. La démonstration en est effectuée à l'aide d'un **histogramme pratiqué à la onzième minute**, dont le groupement des classes indique la répartition suivante des valeurs :

- 60 % sont situées sur l'aire témoin, donc normales;
- 40 % sont situées en dehors de l'aire témoin, toutes au-dessus de la limite supérieure de cette dernière, présentant avec elle un écart plus ou moins grand qui permet de les répartir en 3 catégories :
 - 18 % en sont très proches, autour du temps de 22";
 - 11 % en sont assez éloignées, autour du temps de 35 ";
 - 11 % en sont très éloignées, autour du temps de 70".

4° DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRE TÉMOIN.

— La position des points.

Si l'on considère l'ensemble des points représentatifs des valeurs trouvées, on trouve que :

— 78 % des points sont situés sur les 39 cm² de la surface commune avec l'aire témoin;

— 22 % des points sont situés sur la portion de 38 cm² indépendante de l'aire témoin.

En réalité, un nombre croissant de points vont s'échapper de l'aire témoin à chaque minute d'incubation:

Minutes d'incubation	Points dans l'aire témoin	Points en dehors de l'aire témoin
1 ^{re}	96 %	4 %
3 ^e	96 %	4 %
5 ^e	82 %	18 %
7 ^e	78 %	22 %
9 ^e	74 %	26 %
11 ^e	60 %	40 %

— La position des courbes représentatives de chaque test est la suivante vis-à-vis de l'aire témoin :

— 60 % des courbes sont **entièrement situées sur l'aire témoin** et peuvent donc être considérées comme normales;

— 4 % sont **entièrement situées en dehors de l'aire témoin**;

— 36 % sont **partiellement situées sur l'aire témoin**; situées sur cette aire au début de leur trajet, elles vont l'abandonner à un temps donné d'incubation;

14 % à la 5^e minute,
4 % à la 7^e minute,
4 % à la 9^e minute,
14 % à la 11^e minute.

Ainsi l'étude des courbes montre qu'elles sont presque toutes situées sur l'aire témoin au début de l'incubation; alors que plus de la moitié des courbes vont rester sur l'aire témoin, un certain nombre vont la quitter à mesure que s'allonge le temps d'incubation.

Minute d'incubation	Courbes sur l'aire témoin	Courbes en dehors de l'aire témoin
1 ^{re}	96 %	4 %
3 ^e	96 %	4 %
5 ^e	82 %	18 %
7 ^e	78 %	22 %
9 ^e	74 %	26 %
11 ^e	60 %	40 %

Nous pouvons constater que ce tableau est identique à celui donnant la position des points vis-à-vis de l'aire témoin à chaque minute d'incubation; nous pouvons donc déduire de la comparaison de ces 2 tableaux que les courbes adoptent, vis-à-vis de l'aire témoin, une situation franche, à savoir que :

— les courbes situées dès leur origine en dehors de l'aire témoin n'y reviennent jamais (4 % des cas) ;

— le contingent de courbes situées sur l'aire témoin au début de leur trajet pour abandonner cette dernière à un moment donné, n'y reviennent jamais (36 % des courbes);

— la majeure partie des courbes restent constamment situées sur l'aire témoin (60 % des courbes).

CONCLUSIONS

Il faut attendre la 11^e minute pour définitivement admettre que 60 % des courbes « global-céphaline » des cirrhoses sont normales et que 40 % sont pathologiques.

VIII. — LE TEST GLOBAL-CÉPHALINE DANS LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Comme certains auteurs ont signalé un trouble de la génération de la thromboplastine dans les cardiopathies congénitales, nous avons eu l'idée de pratiquer des tests «global-céphaline» à 55 malades porteurs de cardiopathies congénitales hospitalisés en vue d'interventions chirurgicales dans le Service du Prof. Agrégé MICHAUD. Ces 55 cas (obs. n^{os} 261 à 315) se répartissent ainsi :

- 16 cardiopathies complexes :
 - 5 cyanogènes :
 - 3 tétralogies de Fallot,
 - 2 trilogies de Fallot;
 - 11 non cyanogènes :
 - 1 Communication interventriculaire,
 - 10 Communications interauriculaires ;
- 39 cardiopathies simples :
 - 15 Communications interauriculaires,
 - 17 Communications interventriculaires,
 - 5 Sténoses de l'isthme de l'aorte,
 - 2 Sténoses de l'artère pulmonaire.

Ce nombre de 55 cas nous autorise à présenter les résultats suivants sous la forme d'une étude statistique :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	47" à 155"	108"	80"	78"
3 ^e	13 à 110	97	53	52
5 ^e	11 à 94	83	31	25
7 ^e	10 à 83	73	21	16
9 ^e	10 à 75	65	18	15
11 ^e	10 à 53	43	16	14
13 ^e	10 à 34	24	16	14

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

La silhouette de cette aire est intermédiaire entre celle des cirrhoses et celle des témoins (fig. 14).

— **La limite inférieure**, présente une dénivellation de 37 entre la valeur de 47" à la 1^{re} minute et celle de 10" à la 13^e minute; sa pente est forte jusqu'à la 3^e minute et devient quasiment nulle de la 9^e à la 13^e; elle est entièrement comprise sur l'aire témoin et très voisine de la limite inférieure de cette dernière, mais reste située au-dessus d'elle pendant tout son trajet.

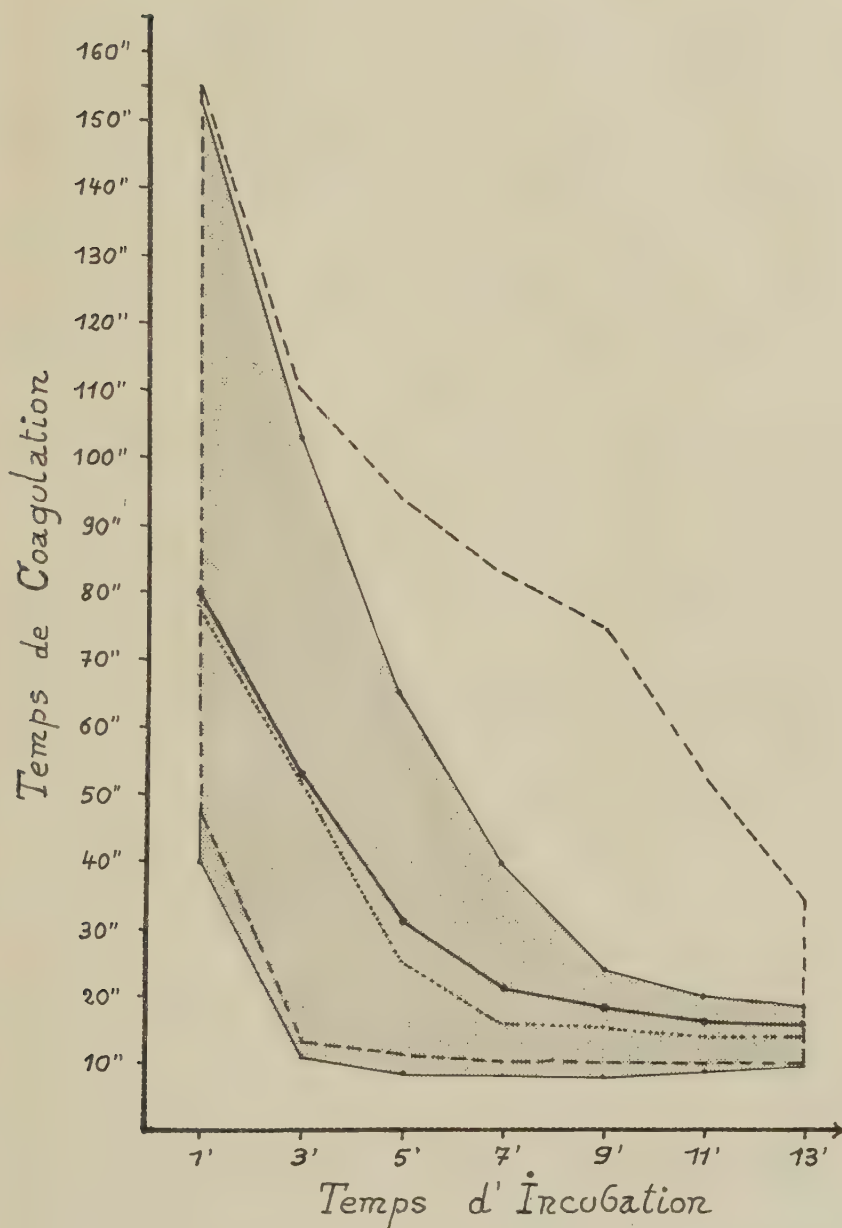


Fig. 14. — Test global-céphaline dans 55 cas de cardiopathies congénitales.

— Aire de dispersion.
 — Moyenne.
 - - - Médiane.

— **La limite supérieure**, présente, entre les valeurs de 155" et de 34" une dénivellation de 121 un peu inférieure à celle de l'aire témoin; sa pente est aussi accentuée jusqu'à la 3^e minute, puis elle faiblit considérablement entre la 3^e et la 9^e minute, pour redevenir assez marquée de la 9^e à la 13^e; elle est donc concave vers le haut puis concave vers le bas. Elle est extérieure à l'aire témoin pendant tout son trajet; située au-dessus de la limite supérieure de cette dernière, elle en est très voisine jusqu'à la 3^e minute, puis s'en écarte considérablement de la 3^e à la 9^e et tend enfin à se rapprocher d'elle de la 9^e à la 13^e minute.

— **Le premier côté**, est de 108", légèrement plus petit que celui de l'aire témoin (115"), mais un peu décalé vers le haut.

— **Le second côté** est de 24", soit 2 fois et demie plus grand que celui de l'aire témoin (9") et décalé vers le haut par rapport à ce dernier.

— **Les intervalles** à l'intérieur de l'aire vont en diminuant régulièrement, mais moins rapidement que ceux des témoins: ils sont très voisins à la 3^e minute, puis les intervalles de l'aire des cardiopathies congénitales, tout en diminuant, vont rester plus grands que ceux des témoins, de sorte qu'à la 11^e minute ils sont encore 4 fois plus longs que ces derniers.

— **La surface totale** de l'aire est de 66 cm², c'est-à-dire une fois 1/2 plus grande que celle des témoins; 40 cm² sont communs avec cette aire et 26 cm² en sont indépendants.

— **Les surfaces partielles** vont en diminuant, comme le font celles de l'aire témoin; si la première surface partielle de l'aire des témoins et de l'aire des cardiopathies congénitales sont comparables, la seconde surface partielle des cardiopathies est 2 fois plus grande et la 3^e 4 fois plus grande que les surfaces partielles correspondantes des témoins.

	Cardiopathies congénitales	Témoins
Surface totale	66 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	30	27
2 ^e surface partielle	22	10,5
3 ^e surface partielle	14	3,5

2^o TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est représentée par les courbes moyenne et médiane que nous allons étudier successivement (fig. 14).

— **La courbe moyenne** présente entre les valeurs de 80" à la 1^{re} minute et de 16" à la 13^e une **dénivellation** de 64 tout à fait comparable à celle de la moyenne des témoins (65); comme elle est fortement concave vers le haut, elle présente les mêmes variations de **pente**: très forte de la 1^{re} à la 5^e minute, elle devient plus faible de la 5^e à la 9^e sans cependant s'atténuer autant que celle des témoins, puis elle devient nulle entre la 9^e et la 13^e minute, cette annulation ne se produisant toutefois qu'à la 11^e au lieu de la 9^e pour les té-

moins. Cette moyenne est légèrement supérieure à celle des témoins, le décalage séparant les 2 courbes étant infime à leur origine (1'') comme à leur terminaison (un peu moins de 2''). Elle est entièrement comprise sur l'aire témoin. Sur l'aire de dispersion des cardiopathies congénitales, elle est très proche de la limite inférieure de cette aire, surtout à sa terminaison.

— **La courbe médiane** présente une dénivellation de 64 entre les valeurs de 78'' et de 14''. Elle est toujours située au-dessous de la moyenne des cardiopathies, l'asymétrie étant donc constante et de même sens. La **pente** des 2 courbes est comparable et l'écart qui les sépare est infime aux 1^{re} et 3^e minutes, il devient un peu plus marqué de la 5^e à la 13^e minute, l'asymétrie demeure donc assez légère. La médiane est, elle aussi, entièrement comprise sur l'aire témoin ; sur son aire de dispersion, elle est encore plus proche de la limite inférieure que l'était déjà la moyenne.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES.

— **La distribution est asymétrique**, à toutes les minutes d'incubation. Très légère jusqu'à la 3^e minute, elle apparaît plus nettement de la 5^e à la 11^e minute pour redevenir peu marquée à la 13^e minute. La condensation des valeurs est 4 fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane où la moitié des valeurs occupe le 1/5 de la surface, l'autre moitié des valeurs occupant les 4/5 de la surface dans la zone supérieure. Les valeurs sont inégalement réparties par rapport à la moyenne, puisqu'il existe beaucoup plus de points au-dessous qu'au-dessus de cette courbe.

— **La distribution n'est pas homogène**, car dès la 5^e minute 2 échantillons apparaissent et vont se séparer :

- le plus important va rester sur l'aire témoin et répond à une distribution logarithmique, puis à une distribution normale de GAUSS : c'est le contingent des valeurs normales ;
- le plus faible reste au delà de la limite supérieure de l'aire témoin.

L'Histogramme pratiqué à la 11^e minute fait apparaître nettement ces 2 échantillons à l'intérieur desquels se groupent les temps trouvés dans les cardiopathies congénitales :

- l'échantillon des temps normaux comprend 84 % des valeurs trouvées ;
- l'échantillon des temps pathologiques réunit 16 % des valeurs trouvées : 12 % sont inférieurs au temps de 30'' et 4 % supérieurs à ce temps.

4° DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRE TÉMOIN.

La position des points sera d'abord envisagée, puis celle des courbes représentatives de chaque test.

— **La position des points**, permet de distinguer, si l'on considère l'ensemble des valeurs trouvées :

- 92 % des points compris sur la surface de 40 cm² commune avec l'aire témoin;
- 8 % des points compris sur la surface de 26 cm² indépendante de l'aire témoin.

En réalité, la proportion des points qui sont situés en dehors de l'aire témoin est infime jusqu'à la 5^e minute, puis va augmenter un peu jusqu'à la onzième minute.

Points dans l'aire témoin	Points en dehors de l'aire témoin	Minutes d'incubation
—	—	—
1 ^{re}	98 %	2 %
3 ^e	98 %	2 %
5 ^e	95 %	5 %
7 ^e	91 %	9 %
9 ^e	89 %	11 %
11 ^e	84 %	16 %

— **La position des courbes** est la suivante :

- 84 % sont entièrement situées sur l'aire témoin;
- 2 % sont entièrement situées en dehors de l'aire témoin;
- 14 % sont partiellement situées sur l'aire témoin et s'en échappent définitivement à un moment donné :
 - 4 % le font à la 5^e minute,
 - 3 % le font à la 7^e minute,
 - 2 % le font à la 9^e minute,
 - 5 % le font à la 11^e minute.

Minutes d'incubation	Courbes sur l'aire témoin	Courbes en dehors de l'aire témoin
—	—	—
1 ^{re}	98 %	2 %
3 ^e	98 %	2 %
5 ^e	95 %	5 %
7 ^e	91 %	9 %
9 ^e	89 %	11 %
11 ^e	84 %	16 %

Il faut donc attendre la 11^e minute pour que toutes les courbes pathologiques échappent à l'aire témoin; la comparaison de ce tableau avec celui qui donne la position des points représentatifs des valeurs par rapport à l'aire témoin montre que les pourcentages de points et de courbes sont les mêmes : tout permet de penser que les points en dehors de l'aire appartiennent aux courbes en dehors de l'aire, ce que nous avons vérifié : les courbes sorties de l'aire témoin n'y reviennent en effet jamais.

DISCUSSION.

Etant donné que les valeurs anormales sont en faible proportion dans les cardiopathies congénitales, et n'expriment que des déficiences légères de la thromboplastinoformation, nous nous sommes demandés si elles n'étaient pas toutes comprises dans l'aire témoin corrigée avec un coefficient de sécurité de 99 %. En réalité, l'aire de répartition des valeurs des cardiopathies (66 cm²) est plus étendue que l'aire témoin 99 % (52 cm²); et il reste encore 5 % des valeurs et 14 % des courbes extérieures à cette aire. Ainsi, en adoptant l'aire corrigée 99 %, on peut considérer encore comme anormales 7 courbes au lieu de 8.

CONCLUSIONS

47 tests sur 55, soit 84 % des tests globaux sont normaux dans notre série de cardiopathies congénitales.

Seuls 8 tests, soit 16 % des tests globaux sont légèrement anormaux et se rencontrent avec des fréquences diverses dans plusieurs types de cardiopathies congénitales simples (sténose de l'isthme de l'aorte, communication inter auriculaire, communication inter ventriculaire).

Nous n'avons pas trouvé d'anomalie dans les 5 cas de cardiopathie complexe cyanogène, mais cette série était peut-être trop restreinte pour nous permettre d'y observer un test normal.

IX. — LE TEST GLOBALE-CÉPHALINE DANS DIVERSES AFFECTIONS

Nous analyserons d'abord les résultats de tests pratiqués dans 9 cas de Polyglobulies (obs. nos 316 à 324); nous signalerons ensuite les affections dans lesquelles nous avons trouvé un test de BIGGS et DOUGLAS perturbé.

DANS LES POLYGLOBULIES :

Nous avons eu l'occasion de pratiquer 9 tests de génération « globale-céphaline » dans 9 cas de polyglobulies (observations du Dr FAVRE-GILLY). Le petit nombre de cas ne nous autorise pas à définir une aire de dispersion des valeurs. Les résultats sont les suivants :

Minutes d'incubation	Ecart des variations	Intervalle	Moyenne
—	—	—	—
1 ^{re}	89" à 43"	46"	77"
3 ^e	75 à 11	64	51
5 ^e	71 à 12	59	30
7 ^e	66 à 13	53	22
9 ^e	51 à 13	38	20
11 ^e	30 à 13	17	18
13 ^e	21 à 13	8	18

— **Les intervalles** des polyglobulies sont compris, au début de l'incubation, dans les intervalles témoins; puis ils deviennent plus grands que les intervalles témoins de la 5^e à la onzième minute et sont, de plus, décalés vers le haut; ils sont à peu près égaux à la 13^e minute, mais l'intervalle des polyglobulies est nettement décalé vers le haut par rapport à l'intervalle témoin correspondant.

— **La courbe moyenne** présente entre les valeurs de 77" et de 18" une dénivellation de 59 moins importante que celle de la courbe moyenne témoin; elle est nettement concave vers le haut; sa **pente** est la même que celle des témoins de la 1^{re} à la 5^e minute, elle est un peu plus faible de la 5^e à la 9^e, toutes deux deviennent nulles enfin de la 9^e à la 13^e minute. Légèrement inférieure à la moyenne témoin jusqu'à la 5^e minute, elle croise cette courbe pour lui devenir légèrement supérieure, le décalage entre les 2 courbes étant de 4" à leur terminaison. Elle est comprise dans l'aire témoin pendant tout son trajet, mais il est à noter qu'elle est très proche de la limite supérieure de cette aire de la 9^e à la 13^e minute.

— **La position des courbes** représentatives de chacun des 9 tests pratiqués est la suivante par rapport à l'aire témoin.

- 5 des 9 courbes sont entièrement situées sur l'aire témoin;
- aucune d'entre elles ne se trouve entièrement située en dehors de l'air témoin;
- 4 des 9 courbes sont partiellement situées sur l'aire témoin :
 - l'une s'en échappe à la 5^e minute,
 - les 3 autres à la 13^e minutes.

EN CONCLUSION

Nous sommes autorisés à dire que dans plus de la moitié des cas, nous avons trouvé un test global-céphaline normal dans la polyglobulie; l'autre moitié des cas présentant un trouble léger de la thromboplastinoformation, dans le sens du ralentissement (3 cas) plus souvent que dans celui d'un déficit (1 cas).

DANS DIVERSES AUTRES AFFECTIONS :

Nous énumérerons ici un certain nombre d'affections dans lesquelles nous avons trouvé un test « global-céphaline » perturbé. La liste que nous en donnons est seulement indicative, elle n'est pas le résultat d'une étude systématique. Nous croyons cependant nécessaire de l'avoir présente à l'esprit lorsqu'est abordé le problème du diagnostic différentiel. Ces perturbations du test « global-céphaline » ont été découvertes lors de bilans de coagulation demandés en raison d'accidents hémorragiques survenus au cours de l'évolution d'hypoprothrombinémies acquises du nourrisson par défaut de vitamine K (2 cas), de leucoses aigües (2 cas), de myélome (1 cas), de cancers du larynx (1 cas) ou du poumon (2 cas), de néphrites chroniques (3 cas). Mais, il va sans dire qu'on trouve probablement un test global perturbé au cours de maladies qu'il ne nous a pas été donné d'observer.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE AU COURS DU TEST GLOBAL-CÉPHALINE

Les temps trouvés lors de l'exécution du test global de génération de thromboplastine sont le reflet de l'activité de la thromboplastine intrinsèque formée au moment correspondant de l'incubation. Si les temps sont longs au début, c'est qu'une faible quantité de thromboplastine s'est formée; les temps se raccourcissent ensuite dans la mesure où croît l'activité thromboplastinique, les temps les plus courts observés de la 9^e à la 13^e minute correspondant à l'activité thromboplastinique maxima. On aimerait pouvoir exprimer les temps trouvés en quantité de thromboplastine formée, ou plus exactement en taux d'activité thromboplastinique. Il est alors indispensable d'étalonner l'activité de la thromboplastine intrinsèque : pour cela il suffit de définir une activité thromboplastinique de 100 % par le temps convenable, et de procéder à des dilutions successives de cette thromboplastine, pour lire les temps correspondants aux différents taux de thromboplastine. Cette courbe de dilution de la thromboplastine intrinsèque permet de connaître le temps correspondant à chaque taux de thromboplastine, ou inversement de traduire chaque temps trouvé en taux d'activité thromboplastinique.

PRINCIPE.

BIGGS et DOUGLAS, dans leur premier travail, ont proposé une technique d'étalonnage de la thromboplastine formée, qui a été adoptée par plusieurs auteurs, et qui consiste à bloquer la thromboplastinoformation au moment où elle paraît achevée en fin d'incubation : le blocage de la thromboplastinoformation est assuré par un brusque refroidissement de la température de 37° à celle de la glace fondante. Si l'on estime à 100 % le taux de thromboplastine formée, on peut ensuite pratiquer une série de dilutions, et mesurer les temps correspondants à chaque taux obtenu par la dilution. Nous avons d'abord recouru à la technique proposée par BIGGS et DOUGLAS, mais nous avons dû y renoncer bientôt, nous apercevant que la réfrigération constituait une perte de temps dans les mesures et ne suffisait pas à éviter l'allongement secondaire du temps de coagulation dû à la perte d'activité de la thromboplastine formée.

Nous avons alors remarqué qu'il s'écoulait, pour chacun de nos témoins, 2 à 4 minutes entre le moment où le temps de coagulation atteignait sa valeur minima et le moment où ce temps s'allongeait à nouveau. Ainsi, par suite d'un équilibre momentané entre la formation et la dégradation de la thromboplastine, on peut considérer que l'activité thromboplastinique se maintient à son taux maximum pendant 2 à 4 minutes. Dans ces conditions, nous avons cherché à pratiquer rapidement, pendant ce laps de temps, à 2 opérateurs, les mesures des temps de coagulation trouvés avec 6 dilutions différentes du mélange d'incubation prélevé au début de ce palier d'activité maxima.

TECHNIQUE D'ÉTALONNAGE DE LA THROMBOPLASTINE CHEZ 36 TÉMOINS.

Notre technique a été éprouvée chez 36 témoins. Pour chaque témoin, nous avons récolté une quantité de sang suffisante pour obtenir :

- 2 ml. de plasma substrat ;
- 2 ml de plasma sulfaté dilué au 1/5;
- 2 ml de sérum thromboplastiné dilué au 1/10;

et nous avons prévu, pour compléter le mélange d'incubation :

- 2 ml de céphaline;
- 2 ml de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ à M/40.

Pour chaque témoin, nous avons d'abord pratiqué, à 2 reprises, un test de BIGGS « global-céphaline », en faisant incuber chaque fois au bain-marie :

- 0,3 ml de plasma sulfaté dilué au 1/5;
- 0,3 ml de sérum thromboplastiné dilué au 1/10;
- 0,3 ml de suspension de céphaline;
- 0,3 ml de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ à M/40.

Les courbes des temps trouvés lors des prélèvements du mélange d'incubation de 2 minutes en 2 minutes nous ont permis de noter, de façon précise, pour chaque témoin, le moment où le temps trouvé atteignait sa valeur minima, et le moment où il s'allongeait à nouveau.

Ensuite, nous avons, pour chaque témoin, disposé au bain-marie 6 tubes contenant des doses croissantes de solution tampon, soit :

- 0,25 ml dans le 1^{er} tube,
- 0,50 ml dans le 2^e tube,
- 0,75 ml dans le 3^e tube,
- 0,90 ml dans le 4^e tube,
- 0,95 ml dans le 5^e tube,
- 0,99 ml dans le 6^e tube.

Le premier opérateur a préparé alors un nouveau mélange d'incubation comportant :

- 0,5 ml de plasma sulfaté au 1/5;
- 0,5 ml de sérum thromboplastiné au 1/10;
- 0,5 ml de suspension de céphaline ;
- 0,5 ml de $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ à M/40;

et a déclenché un chronomètre au moment de l'adjonction de la solution calcique, puis au moment précis où l'activité de la thromboplastine était censée avoir atteint son maximum pour le témoin correspondant; il a introduit dans les 6 tubes préparés au bain-marie des doses décroissantes du mélange d'incubation, soit :

- 0,75 ml dans le 1^{er} tube contenant 0,25 ml de tampon;
- 0,50 ml dans le 2^e tube contenant 0,50 ml de tampon ;
- 0,25 ml dans le 3^e tube contenant 0,75 ml de tampon ;
- 0,10 ml dans le 4^e tube contenant 0,90 ml de tampon ;
- 0,05 ml dans le 5^e tube contenant 0,95 ml de tampon ;
- 0,01 ml dans le 6^e tube contenant 0,99 ml de tampon ;

Ainsi se trouvaient réalisées des dilutions à :

- 75 % dans le 1^{er} tube;
- 50 % dans le 2^e tube;
- 25 % dans le 3^e tube;
- 10 % dans le 4^e tube;
- 5 % dans le 5^e tube;
- 1 % dans le 6^e tube.

Le second opérateur a mesuré successivement, pour chaque témoin, les temps de coagulation trouvés pour chaque dilution avec un chronomètre chaque fois différent : pour chaque mesure il mettait en présence dans un nouveau tube au bain-marie :

- 0,1 ml de substrat;
- 0,1 ml de la dilution correspondante;
- 0,1 ml de solution calcique.

Pendant la période des mesures pratiquées par le second opérateur, le premier opérateur a pu vérifier que les temps de coagulation, obtenus avec le mélange non dilué, ne s'allongeaient pas à nouveau.

Ainsi, la rapidité de 2 opérateurs entraînés a permis, dans la technique que nous venons de décrire, d'éviter d'avoir à bloquer la formation de la thromboplastine, et de recourir à la réfrigération.

RÉSULTATS TROUVÉS CHEZ 36 TÉMOINS.

Avant toute dilution, les temps de coagulation minima trouvés chez 36 témoins ont varié de 11" à 18", valeurs extrêmes séparées par un intervalle de 9". Ces temps correspondent vraisemblablement à l'achèvement de la thromboplastinoformation; leurs variations ne peuvent s'expliquer que si l'on admet que certains témoins forment plus de thromboplastine que d'autres. Il devient dès lors difficile de définir la formation normale de thromboplastine et le taux de 100 %. Toutefois, la distribution des temps minima étant suf-

fisamment étroite, et la moyenne (14,5") étant très proche de la médiane (15"), nous nous sommes crus autorisés à choisir le temps de 15" pour définir le taux de 100 %.

Pour la dilution à 75 %, les temps ont varié de 15" à 25" (intervalle de 10") la moyenne est de 20" et la médiane de 19". Nous avons choisi le temps de 19" pour définir le taux de 75 %.

Pour la dilution à 50 %, les temps limites étaient de 20" et 35", séparés par un intervalle de 15". La moyenne est de 24,7" et la médiane de 24". Nous avons choisi le temps de 24" pour correspondre au taux de 50 %.

Pour la dilution à 25 %, les temps ont varié de 25" à 45" (intervalle de 20"); la moyenne est de 32,8" et la médiane de 32"; nous avons défini le taux de 25 % par le temps de 32".

Pour la dilution à 10 %, les temps ont varié de 30" à 55" avec un intervalle de 25", une moyenne de 42,5" et une médiane de 40"; nous avons choisi le temps de 42" pour correspondre au taux de 10 %.

Pour la dilution à 5 %, les temps extrêmes étaient de 40" et 70" avec un intervalle de 30", une moyenne et une médiane de 51". Nous avons donc choisi le temps de 51" pour répondre au taux de 5 %.

Pour la dilution à 1 %, les temps ont varié de 50" à 90" avec un intervalle de 40", une moyenne et une médiane de 70". Nous avons donc défini le taux de 1 % pour le temps de 70".

ÉTABLISSEMENT DES COURBES DE DILUTION ET DU TABLEAU DE CORRESPONDANCE.

En portant en abscisse les taux de thromboplastine et en ordonnée les temps moyens correspondant à chaque dilution considérée, nous avons tracé la **courbe de dilution de thromboplastine** de la fig. 15. Cette courbe joint la valeur de 70" (correspondant à 1 %) à celle de 15" (correspondant à 100 %) en ayant une pente très forte pour les taux de 1 % à 10 %, et une pente de plus en plus faible pour les taux de 10 % à 100 %.

Si l'on porte en abscisse les logarithmes des taux de dilution et en ordonnée les valeurs des temps, on obtient la **courbe logarithmique de dilution**, qui est une droite, de 1 % à 100 %, et que l'on peut prolonger au delà de 100 %. Cette courbe permet une lecture plus facile pour les temps correspondant aux taux inférieurs à 25 % (fig. 16).

Cette courbe logarithmique de dilution nous a permis d'établir de façon assez précise le tableau ci-contre où l'on peut lire, pour chaque temps trouvé, la correspondance en taux de thromboplastine, en procédant par extrapolation pour la plupart des valeurs.

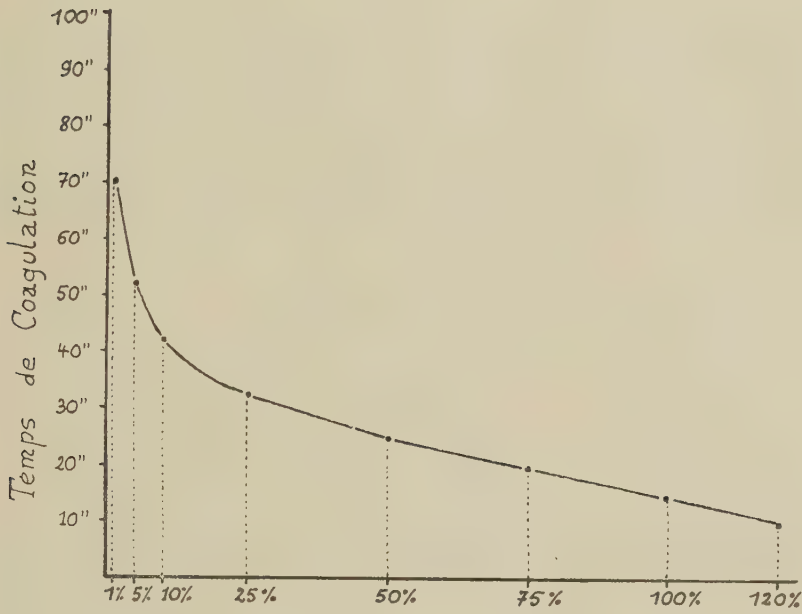


Fig. 15. — Courbe de dilution de la thromboplastine formée.

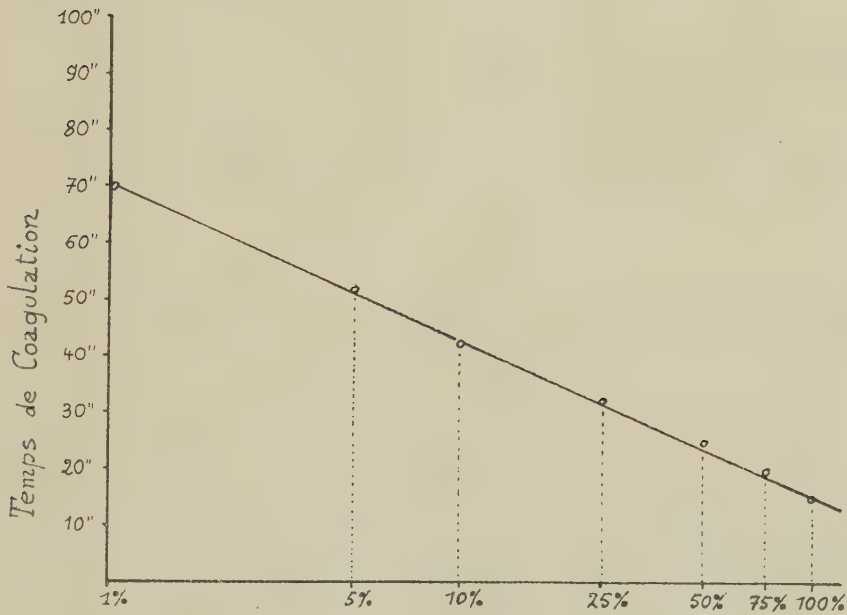


Fig. 16. — Expression logarithmique de la courbe de dilution.

De cette façon, il nous a été possible, avec une certaine approximation, de transcrire tous les temps trouvés aux différentes minutes d'incubation, chez les témoins et dans les conditions pathologiques étudiées, en taux de thromboplastine formée. Ce sont ces résultats, exprimés en taux que nous exposerons successivement chez les 300 témoins, dans l'hémophilie A, l'hémophilie B et les autres diathèses hémorragiques congénitales, dans les diathèses par anticoagulant spontané, les avitaminoses K et les cirrhoses alcooliques du foie.

Tableau des correspondances entre les temps et les pourcentages

15" : 100 %	33" : 23 %	51" : 5 %
16" : 93 %	34" : 20,5 %	52" : 4,5 %
17" : 86 %	35" : 19 %	53" : 4,1 %
18" : 79 %	36" : 17,5 %	54" : 3,8 %
19" : 73 %	37" : 16 %	55" : 3,5 %
20" : 68 %	38" : 14,5 %	56" : 3,25 %
21" : 63 %	39" : 13,5 %	57" : 3 %
22" : 58 %	40" : 12 %	58" : 2,75 %
23" : 53 %	41" : 11,1 %	59" : 2,5 %
24" : 48 %	42" : 10,3 %	60" : 2,25 %
25" : 44 %	43" : 9,5 %	61" : 2,10 %
26" : 40 %	44" : 8,7 %	62" : 1,95 %
27" : 37 %	45" : 8 %	63" : 1,8 %
28" : 34 %	46" : 7,5 %	64" : 1,65 %
29" : 31 %	47" : 7 %	65" : 1,5 %
30" : 29 %	48" : 6,5 %	66" : 1,4 %
31" : 27 %	49" : 6 %	67" : 1,3 %
32" : 25 %	50" : 5,5 %	68" : 1,2 %
		69" : 1,1 %

I. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE CHEZ 300 TÉMOINS

Grâce à la courbe de dilution de la thromboplastine endogène, il devient possible d'exprimer quantitativement, en taux de thromboplastine formée, tout ce qui a été dit de la formation de la thromboplastine chez les 300 témoins, en se basant sur les temps trouvés.

On peut suivre sur le tableau suivant les taux extrêmes et le taux moyen de thromboplastine formée à chaque minute d'incubation :

Minutes d'incubation	Taux extrêmes	Taux moyens
1 ^{re}	< 0,1 % à 12 %	0,5 %
3 ^e	< 0,1 % à 115 %	5 %
5 ^e	1,5 % à 125 %	30 %
7 ^e	12 % à 130 %	79 %
9 ^e	60 % à 130 %	100 %
11 ^e	73 % à 130 %	103 %
13 ^e	80 % à 130 %	106 %

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle prend la forme d'une corne d'abondance (fig. 17).

— **Sa limite inférieure** est presque confondue avec la ligne des abscisses jusqu'à la 5^e minute, puis sa pente devient forte de la 5^e à la 7^e minute (1,5 % à 12 %) et très forte de la 7^e à la 12^e minute où le taux de 73 % est atteint; il n'y a pratiquement plus de pente de la 11^e à la 13^e minute (73 % à 80 %).

— **Sa limite supérieure** a, dès le début, une pente très forte si bien que la valeur de 115 % est atteinte dès la 3^e minute; ensuite elle dessine un plateau à 130 % de la 5^e à la 13^e minute.

— **Les intervalles** vont croissant de la 1^{re} minute (12 %) à la 5^e minute (123 %) où l'intervalle maximum est atteint, puis décroissent de la 7^e à la 13^e minute (de 118 % à 50 %).

— **La surface totale** est de l'ordre de 160 cm². mais ne peut être calculée rigoureusement.

2^o TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est représentée par la courbe des taux moyens et celle des taux médians.

— **La moyenne** a une forme sigmoïde avec une faible pente de la 1^{re} à la 3^e minute (0,5 à 5 %), une pente très forte de la 3^e à la 9^e minute (5 à 100 %), une pente à nouveau très faible de la 9^e à la 13^e minute (100 à 106 %).

— **La médiane** est également une sigmoïde, qui se confond avec la moyenne jusqu'à la 3^e minute et à partir de la 9^e minute, dans 2 segments initial et terminal à faible pente, mais s'en écarte un peu dans son segment moyen, par suite d'une pente encore plus forte de la 3^e à la 7^e minute.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE.

La distribution des valeurs est fonction du moment de l'incubation.

— Une **asymétrie** nette existe au début de l'incubation, avec une concentration beaucoup plus forte des valeurs inférieures à la médiane qui reste très proche de la limite inférieure jusqu'à la 3^e minute où cette asymétrie atteint son maximum; puis on voit cette asymétrie diminuer et s'inverser entre la 5^e et la 7^e minute, au profit des valeurs supérieures à la médiane, qui deviennent plus condensées que les valeurs inférieures. A partir de la 9^e minute, on voit apparaître une **symétrie** qui persiste jusqu'à la 13^e minute.

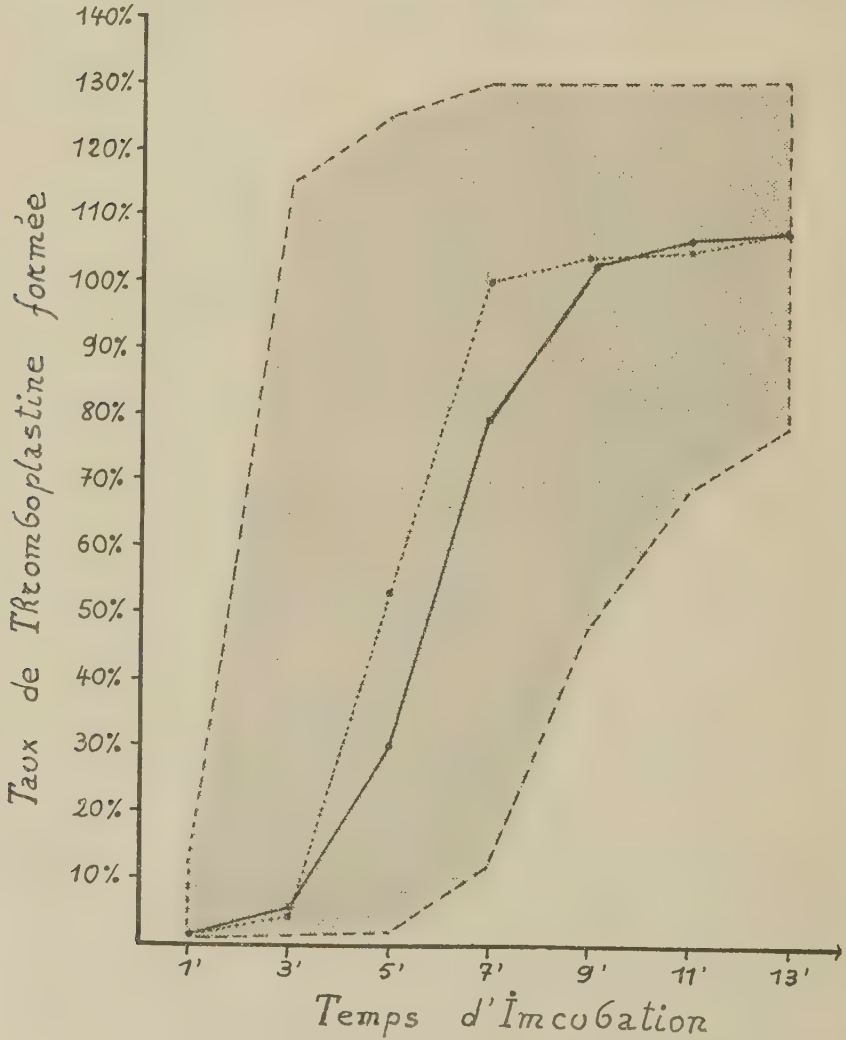


Fig. 17. Quantités de Thromboplastine formée chez 300 témoins.
(Aire de dispersion, moyenne et médiane).

— Si la distribution est **assez homogène** jusqu'à la 3^e minute où la moyenne et la médiane sont presque confondues, une hétérogénéité apparaît de la 3^e à la 9^e minute; cette hétérogénéité atteint son maximum à la 5^e minute où l'on voit les taux se répartir encore plus nettement que les temps en 2 échantillons. A partir de la 9^e minute, on voit l'**homogénéité** réapparaître, car la moyenne se confond à nouveau avec la médiane.

— **Ainsi jusqu'à la 3^e minute**, la distribution est très asymétrique, mais relativement homogène, parce que la réaction est encore à peine ébauchée chez la plupart des témoins.

— **De la 3 à la 9 minute**, on voit une hétérogénéité apparaître et l'asymétrie s'inverser : ce double phénomène est dû à la présence de 2 échantillons dont les vitesses de formation de thromboplastine sont rapide pour l'un et lente pour l'autre.

— **A partir de la 9^e minute**, les 2 échantillons de témoins, rapides et lents, ont pratiquement achevé la formation de leur thromboplastine et la distribution des valeurs est à la fois symétrique et homogène.

SIGNIFICATION DES RÉSULTATS OBTENUS.

L'étude des taux de thromboplastine formée prend toute sa signification si nous considérons que 80 % est le taux minimum pour parler de thromboplastinoformation complète. En adoptant cette condition, nous pouvons considérer que la formation de thromboplastine ne s'achève pour aucun témoin à la première minute, mais qu'elle s'achève :

- pour 10 % des témoins à la 3^e minute;
- pour 33 % des témoins à la 5^e minute;
- pour 27 % des témoins à la 7^e minute;
- pour 18 % des témoins à la 9^e minute;
- pour 12 % des témoins à la 11^e minute.

Ainsi d'assez grandes variations existent entre les témoins dans la vitesse de formation de la thromboplastine, et l'on peut distinguer 43 % de témoins rapides, dont la thromboplastinoformation s'achève entre la 1^{re} et la 5^e minute, et 45 % de témoins à réaction lente dont la thromboplastinoformation ne s'achève qu'entre la 5^e et la 9^e minute.

Mais à la onzième minute, on peut estimer que tous les témoins ont formé une thromboplastine intrinsèque suffisante, dont le taux est supérieur à 80 %. En effet, si à la 1^{re} minute aucun témoin n'a achevé sa formation de thromboplastine, on peut considérer que cette thromboplastinoformation est déjà achevée :

- à la 3^e minute pour 10 % des témoins;
- à la 5^e minute pour 43 % des témoins,
- à la 7^e minute pour 70 % des témoins;
- à la 9^e minute pour 88 % des témoins;
- à la 11^e minute pour 100 % des témoins.

Dans ces conditions, on peut conclure que les témoins ne varient de façon importante que par la vitesse de formation de la thromboplastine, mais que les variations du taux de thromboplastine formée (80 % à 130 %) sont relativement moins importantes et ne se situent qu'au-dessus du taux de 80 % qui paraît un taux suffisant pour une coagulation normale.

Au lieu de considérer les variations de vitesse d'un témoin à l'autre, on peut aussi constater que la vitesse varie pour un même témoin au cours de l'incubation : en effet cette vitesse très faible jusqu'à la 3^e minute devient très rapide de la 3^e à la 9^e minute, puis se ralentit considérablement de la 9^e à la 13^e minute : ces variations de vitesse au cours même de la formation de la thromboplastine sont typiquement celles d'un processus enzymatique.

CONCLUSIONS

L'étude de 300 témoins nous a permis de distinguer 2 lots de témoins : le premier lot est formé de témoins rapides dont la formation de thromboplastine est achevée à la 5^e minute; le second lot comporte des témoins lents qui n'achèvent la formation de leur thromboplastine qu'entre la 5^e et la 9^e minute. Mais à la onzième minute tous les témoins ont pratiquement achevé la formation de leur thromboplastine dont le taux varie de 80 % à 130 % d'un témoin à l'autre.

II. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE CHEZ 158 HÉMOPHILES A

Transcrits en taux de thromboplastine formée, les résultats obtenus à chaque minute d'incubation en pratiquant 190 tests à 158 hémophiles A sont les suivants :

Minutes d'incubation	Taux extrêmes	Taux moyen	Taux médian
1 ^{re}	< 0,1 à 5 %	0,1 %	0,2 %
3 ^e	< 0,1 à 29 %	0,4 %	0,5 %
5 ^e	< 0,1 à 58 %	0,7 %	0,8 %
7 ^e	< 0,1 à 63 %	1,2 %	1,8 %
9 ^e	< 0,1 à 63 %	1,8 %	3,5 %
11 ^e	< 0,1 à 86 %	2,2 %	4,5 %
13 ^e	< 0,1 à 103 %	3,5 %	6,5 %

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle a une forme approximativement triangulaire, car son premier côté ou premier intervalle (5 %) est très réduit, alors que son second côté ou dernier intervalle est très étendu (103 %).

— **La limite inférieure** est pratiquement confondue avec la ligne des abscisses.

— **La limite supérieure**, a d'abord une pente assez forte de la 1^{re} à la 5^e minute (5 % à 58 %), puis marque un palier à 63 % de la 7^e à la 9^e minute pour reprendre une pente forte de la 9^e à la 13^e minute. Elle est entièrement située dans l'aire témoin.

— **Les intervalles** varient avec la pente de la limite supérieure : ils augmentent rapidement de 5 à 58 % jusqu'à la 5^e minute, se stabilisent de 58 % à 63 % de la 5^e à la 9^e minute, augmentent à nouveau rapidement de 63 % à 100 % de la 9^e à la 13^e minute.

— **La surface totale** est approximativement de 107 cm²; plus petite que celle de l'aire témoin (160 cm²), elle présente une surface commune avec cette dernière qui est de 50 cm² et une surface indépendante qui est du même ordre (57 cm²), mais qui est située au-dessus de l'aire témoin.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est donnée par la description comparée de la courbe moyenne et de la courbe médiane des taux.

— **La courbe des taux moyens** est très proche de la ligne des abscisses mais s'en détache insensiblement : sa pente est très faible, sa dénivellation étant de 3,5 %.

— **La courbe des taux médians** se détache un peu plus nettement de la courbe des abscisses, car sa pente est un peu moins faible que celle de la courbe moyenne, sa dénivellation étant de 6,5 %, soit près du double de la dénivellation de la courbe moyenne.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE.

Elle est asymétrique et non homogène.

— **L'asymétrie** de la distribution des valeurs apparaît plus nettement quand les résultats sont exprimés en taux au lieu d'être exprimés en temps : la médiane est très proche de la limite inférieure, si bien que la moitié des valeurs condensées au-dessous de la médiane occupe une surface de l'or-

dre du trentième de la surface de l'aire totale. De plus, on trouve plus de taux supérieurs au taux moyen que de taux qui lui soient inférieurs.

— **L'hétérogénéité** apparaît également beaucoup plus nettement que dans l'étude des temps et l'on peut distinguer 4 échantillons en pratiquant des taux à la onzième minute :

- **Le premier échantillon** se compose de 12 valeurs (soit 6 % des valeurs) égrenées de 25 % à 86 % avec une classe dominante à 30 %, un taux moyen de 40 % et médian de 37 %. Un seul taux de cet échantillon se trouve dans la zone des témoins au-dessus de 75 %.

- **Le deuxième échantillon** comprend 28 valeurs (soit 14 % des valeurs) dont les taux sont compris entre 12 % et 25 % avec une classe dominante au taux de 15 % et un taux moyen de 16 %, égal au taux médian.

- **Le troisième échantillon** rassemble 52 valeurs (soit 28 % des valeurs) dont les taux se situent entre 5 % et 12 %, avec un taux de 6 % pour la classe dominante, un taux moyen de 8,3 % et médian de 8 %.

- **Le quatrième échantillon** groupe 98 valeurs (soit 54 % des valeurs) dont le taux reste inférieur à 5 % ; dont la classe dominante a un taux inférieur à 1 % et dont le taux moyen est de 1,3 % pour un taux médian de 1 % ;

— **Une homogénéité** apparaît au contraire pour chacun des 4 échantillons, puisque leurs taux médians sont pratiquement confondus avec leurs taux moyens. Si l'on étudie les tests groupés par échantillon, on peut reconstituer les courbes moyennes de chacun de ces 4 échantillons, pratiquement confondues avec les courbes médianes (voir également fig. 18) :

Valeurs moyennes à	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
du 1 ^{er} échantillon :	0,7 %	5 %	17 %	22 %	30 %	40 %
du 2 ^e échantillon :	1,6 %	4,8 %	6,7 %	11,7 %	14 %	16 %
du 3 ^e échantillon :	0,9 %	2,3 %	3,7 %	5,1 %	6,6 %	8,3 %
du 4 ^e échantillon :	0,2 %	0,4 %	0,6 %	0,8 %	1 %	1,3 %

4° SIGNIFICATION DE CES 4 ÉCHANTILLONS.

Si nous ne considérons plus le nombre des tests pratiqués (190) mais le nombre des hémophiles (158) en ne tenant compte, pour chaque hémophile, que du test le plus perturbé, nous constatons que :

— **le 4^e échantillon** (taux inférieur à 5 %) correspond à 90 hémophiles, soit 57 % des hémophiles, tous atteints de formes graves ou moyennes avec majorité de formes graves.

— le 3^e échantillon (taux de 5 à 12 %) correspond à 41 hémophiles, soit 26 % des hémophiles, presque tous atteints de formes graves ou moyennes avec majorité de formes moyennes.

— le 2^e échantillon (taux de 12 à 25 %) groupe 19 hémophiles, soit 12 % des hémophiles, atteints de formes moyennes, légères ou frustes.

— le 1^{er} échantillon (taux supérieurs à 25 %) ne groupe que 8 hémophiles, soit 5 % des hémophiles, qui ne représentent que des formes frustes.

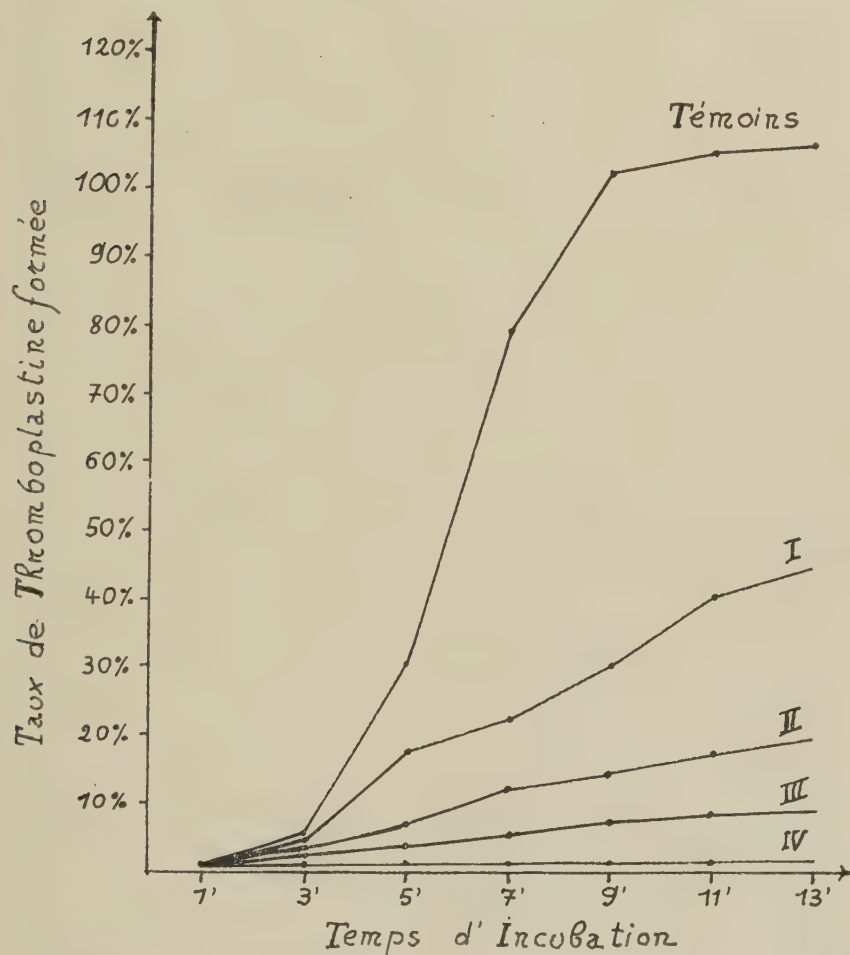


Fig. 18. — Quantités de Thromboplastine formée chez 158 hémophiles A.
(Moyennes des 4 échantillons.)

On peut donc dire qu'au moment où la thromboplastinoformation paraît terminée chez les 158 hémophiles A, le taux de thromboplastine formée à la onzième minute est :

- inférieur à 1 % pour 35 % des hémophiles A;
 - inférieur à 5 % pour 57 % des hémophiles A;
 - inférieur à 12 % pour 83 % des hémophiles A;
 - inférieur à 25 % pour 95 % des hémophiles A;
 - inférieur à 75 % pour 100 % des hémophiles A;
- et qu'aucun hémophile A n'a formé normalement sa thromboplastine intrinsèque.

CONCLUSIONS

Le trouble observé dans l'hémophilie A consiste en un ralentissement de vitesse de formation de la thromboplastine avec insuffisance de la thromboplastine formée.

A la onzième minute, on trouve toute une gamme de taux de thromboplastine formée de 0 % à 75 %; les taux sont inférieurs à 12 % dans les 4/5 des cas, et inférieurs à 5 % dans la moitié des cas.

III. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE CHEZ 50 HÉMOPHILES B

Les résultats de 80 tests pratiqués chez 50 hémophiles B, rapportés plus haut en temps, peuvent être exprimés en taux en se référant à la courbe de dilution de la thromboplastine endogène. On trouve alors les valeurs suivantes, aux différentes minutes d'incubation :

Minutes d'incubation	Taux extrêmes	Taux moyen	Taux médian
1 ^{re}	< 0,1 à 5 %	0,2 %	0,2 %
3 ^e	< 0,1 à 44 %	0,5 %	0,6 %
5 ^e	< 0,1 à 68 %	1,2 %	1,3 %
7 ^e	< 0,1 à 73 %	2,7 %	3 %
9 ^e	< 0,1 à 86 %	4,5 %	7,5 %
11 ^e	< 0,1 à 93 %	6,5 %	8 %
13 ^e	< 0,1 à 100 %	9,5 %	17,5 %

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle a une forme triangulaire, car son **premier côté** ou premier intervalle (5 %) est presque réduit à un point alors que son **second côté** ou deuxième intervalle est très étendu (100 %).

— **La limite inférieure** est pratiquement confondue avec la ligne des abscisses.

— **La limite supérieure** a une pente assez forte jusqu'à la 5^e minute (de 5 à 68 %), marque un léger palier de la 5^e à la 7^e minute (de 68 à 73 %), puis se termine avec une pente à nouveau plus forte qui va en s'atténuant jusqu'à la 13^e minute.

— **Les intervalles** augmentent rapidement de la 1^{re} à la 5^e minute (5 à 68 %), se stabilisent à la 5^e et à la 7^e minute, puis réaugmentent de la 7^e à la 13^e minute (73 à 100 %).

— **La surface totale** est approximativement de 125 cm² dont une surface de 68 cm² commune avec l'aire témoin, et une surface indépendante un peu moins étendue (57 cm²) située au-dessous de l'aire témoin.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est donnée par la courbe des taux moyens et celle des taux médians.

— **La courbe moyenne**, très proche de la ligne des abscisses, s'en détache pourtant sensiblement à partir de la 5^e minute, avec une pente faible; la dénivellation est de 9,5 %.

— **La courbe médiane**, confondue avec la courbe moyenne jusqu'à la 7^e minute, s'élève au-dessus d'elle à partir de la 9^e minute et s'en écarte un peu, par suite d'une pente un peu moins faible : sa dénivellation est de 17,5 % double de la dénivellation de la courbe moyenne.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES.

Elle est asymétrique et non homogène.

— **L'asymétrie** de la distribution apparaît mieux quand les valeurs sont exprimées en taux : la médiane est très proche de la limite inférieure si bien que la moitié des valeurs sont rassemblées au-dessous de la médiane dans une surface qui est de l'ordre du vingtième de la surface de l'aire totale. On trouve un peu plus de taux supérieurs au taux moyen qu'inférieurs à ce taux.

— **L'hétérogénéité** apparaît également plus nettement que dans l'étude des temps et l'on peut distinguer comme dans l'hémophilie A, 4 échantillons distincts surtout à la onzième minute où l'histogramme permet de séparer :

- **Un premier échantillon** de 40 valeurs (50 % des valeurs) toutes supérieures à 25 % et s'étageant de 25 % à 93 % avec une classe dominante à 40 %, un taux moyen et un taux médian de 50 %. On ne compte que six taux, soit 7 % des taux, situés dans la zone des témoins, au-dessus de 75 %.

- **Un deuxième échantillon** de 8 valeurs (10 % des valeurs) comprises entre 12 % et 25 %, avec une classe dominante à 20 %, et un taux moyen confondu avec le taux médian à 17 %.

- **Un troisième échantillon** de 8 valeurs (10 % des valeurs) comprises entre 5 % et 12 % avec une classe dominante entre 7 % et 8 % et un taux moyen à 7 %, confondu avec le taux médian.

• Un quatrième échantillon de 25 valeurs (30 % des valeurs) inférieures à 5 % avec une classe dominante au-dessous de 1 %, un taux moyen de 1,5 % et un taux médian de 1 %.

— Une homogénéité apparaît pour chacun des 4 échantillons étant donné que les taux moyen et médian de chaque échantillon sont pratiquement confondus; ceci nous permet, en groupant les tests par échantillon, de définir les courbes moyennes de chaque échantillon (fig. 19) représentées par les valeurs suivantes :

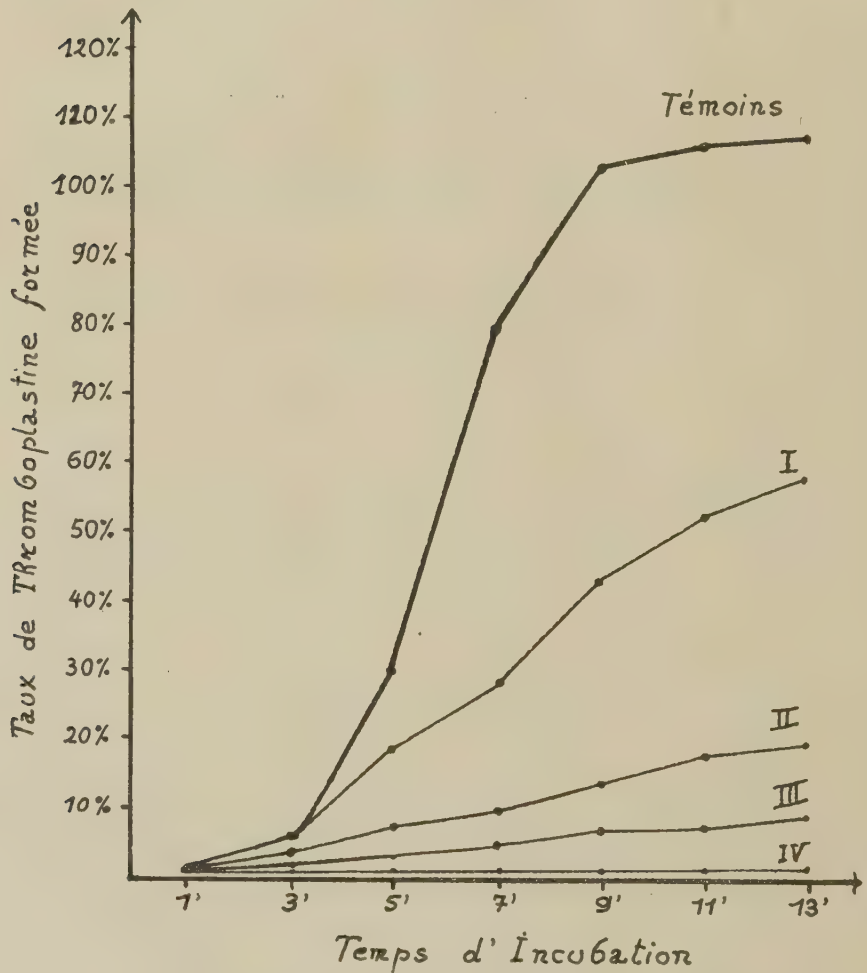


Fig. 19. — Quantités de Thromboplastine formée chez 50 hémophiles B.
(Moyennes des 4 échantillons.)

Valeurs moyennes à	1'	3'	5'	7'	9'	11'
du 1 ^{er} échantillon :	1 %	5,6 %	18,4 %	28 %	43 %	52 %
du 2 ^e échantillon :	0,6 %	3,3 %	7,1 %	9,7 %	13,2 %	17,1 %
du 3 ^e échantillon :	0,3 %	2,4 %	3,3 %	4,9 %	6,8 %	7 %
du 4 ^e échantillon :	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,5 %	0,8 %	1,5 %

4^e SIGNIFICATION DE CES 4 ÉCHANTILLONS.

La signification de ces 4 échantillons apparaît, si l'on considère non plus les 80 tests mais les 50 hémophiles B, en ne tenant compte pour chaque hémophile que du test le plus perturbé. On peut alors constater que :

— le 4^e échantillon (taux inférieurs à 5 %) correspond à 17 hémophiles, soit 34 % des hémophiles B, presque tous atteints de formes graves ou moyennes.

— le 3^e échantillon (taux de 5 % à 12 %) répond à 5 hémophiles, soit 10 % des hémophiles B, atteints de formes moyennes ou légères.

— le 2^e échantillon (taux de 12 % à 25 %) groupe 5 hémophiles, soit 10 % des hémophiles B, atteints de formes moyennes ou légères.

— le 1^{er} échantillon (taux supérieurs à 25 %) rassemble 23 hémophiles, soit 46 % des hémophiles B, tous atteints de formes légères ou frustes.

On peut donc dire qu'au moment où la thromboplastinoformation est achevée chez les 50 hémophiles B, le taux de thromboplastine formée à la onzième minute est :

- inférieur à 1 % pour 18 % des hémophiles B;
- inférieur à 5 % pour 34 % des hémophiles B;
- inférieur à 12 % pour 44 % des hémophiles B;
- inférieur à 25 % pour 54 % des hémophiles B;
- inférieur à 75 % pour 100 % des hémophiles B;

et qu'aucun hémophile B ne présente une thromboplastinoformation vraiment normale.

5^e COMPARAISON AVEC L'HÉMOPHILIE A.

— L'aire de dispersion des hémophiles B est triangulaire comme celle des A, elle a la même limite inférieure, le long de la ligne des abscisses, mais la limite supérieure, régulièrement convexe, est plus haut située, si bien que l'aire des B (125 cm²) est un peu plus étendue que l'aire des A (107 cm²) et que la surface commune avec l'aire témoin est plus étendue pour les B (68 cm²) que pour les A (50 cm²).

— La moyenne de B a une pente plus forte que celle des A à partir de la 7^e minute et sa dénivellation est 3 fois plus marquée (9,5 au lieu de 3,5).

— La distribution des valeurs est aussi asymétrique et hétérogène dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A, et l'on y retrouve 4 échantillons. Mais si les courbes moyennes des 3 premiers échantillons sont superposables, la courbe moyenne du 4^e échantillon des B se rapproche plus de la courbe des témoins que celle des A puisque le taux moyen à la 11^e minute est de 50 % pour les B alors qu'il n'est que de 40 % pour les A.

— C'est surtout la **répartition** des groupes d'hémophiles dans ces 4 échantillons qui diffère dans l'hémophilie B et dans l'hémophilie A, comme on peut s'en rendre compte dans le tableau suivant :

Taux de Thromboplastine formée à la 11 ^e minute	Proportion des hémophiles	
	A	B
4 ^e échantillon : moins de 5 %	57 %	34 %
3 ^e échantillon : 5 % à 12 %	26 %	10 %
2 ^e échantillon : 12 % à 25 %	12 %	10 %
1 ^{er} échantillon : plus de 25 %	5 %	46 %

A la lecture de ce tableau il apparaît que la moitié des hémophiles A ont des taux inférieurs à 5 % et que le nombre de cas va en diminuant à mesure que les taux de thromboplastine s'élèvent.

La répartition revêt un caractère très différent chez les hémophiles B où l'on relève 2 groupes prédominants, l'un du côté des taux bas, inférieurs à 5 %, l'autre du côté des taux élevés, supérieurs à 25 %; entre ces 2 groupes majoritaires, le petit nombre de cas dont les taux sont compris entre 12 et 25 % crée une sorte de hiatus.

Cette inégale répartition des cas dans les 2 diathèses explique que dans l'ensemble la formation de la thromboplastine soit plutôt meilleure chez les 50 hémophiles B que chez les 158 hémophiles A comme on peut s'en rendre compte dans tableau suivant :

Taux de Thromboplastine formée à la 11 ^e minute	Proportion des hémophiles	
	A	B
Inférieur à 1 %	35 %	18 %
Inférieur à 5 %	57 %	34 %
Inférieur à 12 %	83 %	44 %
Inférieur à 25 %	95 %	54 %
Inférieur à 75 %	100 %	100 %

En effet la proportion des taux inférieurs à 12 % est 2 fois plus forte dans l'hémophilie A que dans l'hémophilie B et l'on peut dire que le taux de thromboplastine formée à la onzième minute est inférieur à 12 % pour la majorité des hémophiles A alors qu'il est supérieur à ce taux pour la majorité des hémophiles B.

CONCLUSIONS

On relève dans l'hémophilie B, comme dans l'hémophilie A un double trouble de la vitesse de la formation de la thromboplastine et de la quantité de thromboplastine formée à toutes les minutes d'incubation.

L'étude des taux de thromboplastine à la onzième minute permet de retrouver toute la gamme des taux de 0 à 75 %, mais les taux supérieurs à 12 % sont les plus nombreux et le taux moyen est supérieur à ce qu'il est dans l'hémophilie A.

IV. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE DANS LES AUTRES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES CONGÉNITALES

Nous étudierons successivement :

- les 3 cas d'angiohémophilie A (obs. 209, 210 et 211);
- le cas d'angiohémophilie B (obs. 212);
- les 2 cas d'hémophilie C (obs. 213 et 214);
- les 2 cas de diathèse Hageman (obs. 215 et 216);
- le cas de diathèse Stuart (obs. 217);
- les 2 cas d'hypoconvertinémie (obs. 218 et 219).

1° ANGIOHÉMOPLILIE A.

— Dans l'observation n° 209, les courbes des 2 tests exprimés en taux sont dans la zone du premier échantillon des hémophiles A : le taux de thromboplastine formée ne dépasse pas 1 % à la onzième minute.

— Dans l'observation n° 210, la courbe des taux de l'un des tests est également située dans la zone des hémophiles les plus graves avec un taux inférieur à 1 % à la onzième minute; la courbe du second test est voisine de la courbe moyenne des hémophiles A : elle se situe à la limite du premier et du deuxième échantillon avec un taux de 7,5 % à la onzième minute.

— L'observation n° 211, est celle d'un trouble beaucoup plus discret : la courbe des taux suit d'assez près la limite inférieure de l'aire témoin jusqu'à la 9^e minute, puis s'infléchit de façon que le taux de thromboplastine formée n'atteint pas tout à fait 60 % à la onzième minute. Cette courbe se situe donc dans le quatrième échantillon des hémophiles A :

Observation 209 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
1 ^{er} test :	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1 %
2 ^e test :	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,1	0,2	0,6 %
Observation 210 :						
1 ^{er} test :	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,1	0,2	1 %
2 ^e test :	2	2	4	7	7	7 %
Observation 211 :	2	4	8	14	44	58 %

Ainsi on retrouve dans ces 3 cas d'angiohémophilie A toute la gamme des troubles observés dans l'hémophilie A, et l'on reconnaît à la fois un trouble de la vitesse de formation et une insuffisance de thromboplastine formée.

2° ANGIOHÉMOFILIE B.

— Dans l'observation n° 212, le trouble est assez discret : la courbe des taux du premier test a une pente comparable à celle de la moyenne des témoins jusqu'à la 5^e minute puis s'infléchit pour s'échapper de la zone témoin à la 9^e minute de telle sorte que le taux n'est que de 58 % à la onzième minute. Dans le second test la courbe a au contraire une faible pente au départ et ne présente une pente assez forte que de la 9^e à la 13^e minute. Ainsi l'insuffisance de formation de la thromboplastine s'accompagne d'un ralentissement de vitesse de formation dans le second test, mais pas dans le premier :

Observations 212 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
1 ^{er} test :	< 0,1	0,4	2,2	6,5	6,5	58
2 ^e test :	5	40	58	65	68	68

Ce cas se situe dans les troubles mineurs de l'hémophilie B (1^{er} échantillon); il correspond d'ailleurs cliniquement à une hémophilie fruste.

3° HÉMOFILIE C.

— Dans l'observation n° 213, les taux trouvés lors de l'exécution des 2 premiers tests sont comparables et se situent dans la zone du 1^{er} échantillon des hémophiles A et B, c'est-à-dire des troubles mineurs, les taux trouvés dans le troisième test sont beaucoup plus bas, de l'ordre des taux du 4^e échantillon des hémophiles A et B :

Observation 213	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	0,6	0,6	2,2	11,1	31	37	40
2 ^e test :	0,2	1,4	2,7	14,5	34	53	53
3 ^e test :	0,1	0,1	0,1	0,2	0,6	2,2	3,5
Moyenne :	0,3	0,7	2,3	8,6	22	31	32

Les 2 premières courbes sont très voisines : elles ont la forme d'un S aplati avec une pente faible jusqu'à la 5^e minute, plus forte de la 5^e à la 9^e minute, puis à nouveau moins forte de la 9^e à la 13^e minute. La courbe du 3^e test est presque confondue avec la ligne des abscisses. La courbe moyenne a la forme d'un S un peu plus aplati que le S des 2 premières courbes; elle est située nettement au-dessus de la courbe moyenne des hémophiles A et des hémophiles B.

— Dans l'observation n° 214, les taux trouvés lors de l'exécution des 6 tests sont très voisins d'un test à l'autre, ils sont tous de l'ordre des taux du 1^{er} échantillon (troubles mineurs) des hémophiles A et B :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Taux supérieurs :	1,4	2,2	5,5	13,5	44	63	68
Taux inférieurs :	0,2	0,4	0,7	0,8	3,5	9,5	25
Taux moyens :	0,6	1,2	2,3	5	20	32	47

La courbe des taux moyens, située très au-dessus des courbes moyennes des hémophiles A et B, comporte comme la courbe moyenne de l'observation précédente, une faible pente jusqu'à la 7^e minute, puis une forte pente de la 7^e à la 13^e minute.

Dans les 2 cas d'hémophilie C on retrouve donc surtout un trouble de la vitesse de la formation de la thromboplastine pendant la première période de l'incubation, puis la thromboplastine se forme à une vitesse presque normale en fin d'incubation, mais son taux reste néanmoins insuffisant à la onzième minute (fig. 20).

4° DIATHÈSE HAGEMAN.

— Dans l'observation n° 215, les taux trouvés lors de l'exécution des 5 tests sont très voisins d'un test à l'autre, ils sont tous inférieurs à 4 % ce qui situe les 5 courbes dans l'échantillon des troubles majeurs des hémophiles A et B; la courbe moyenne est donc presque confondue avec la ligne des abscisses :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Taux supérieurs :	0,4	0,8	1,1	1,6	2,5	2,5	3,8
Taux inférieurs :	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Taux moyens :	< 0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	0,8	1,2

— Dans l'observation n° 216, les taux trouvés lors de l'exécution des 3 tests sont plus variables d'un test à l'autre que dans l'observation précédente. Un seul test est comparable à ceux de l'observation précédente, avec un taux de 2,2 % à la onzième minute, le second test se situe dans le troisième échantillon des hémophiles A et B et le troisième dans leur deuxième échantillon :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Taux du 1 ^{er} test :	< 0,1	< 0,1	0,1	0,2	0,3	1,5	2,2
Taux du 2 ^e test :	0,5	0,9	2,7	2,7	6	8	9
Taux du 3 ^e test :	< 0,1	0,1	0,3	9	19	24	24
Taux moyens :	0,1	0,3	1	1,3	8	11	12

La courbe du 1^{er} test est presque confondue avec la ligne des abscisses; les courbes du 2^e et du 3^e test ont, comme la courbe moyenne, une pente presque nulle jusqu'à la 7^e minute, puis une pente assez nette de la 7^e à la 13^e minute. La courbe moyenne est confondue avec celle des hémophiles A

et celle des hémophiles B jusqu'à la 7^e minute, elle se relève ensuite, nettement plus que celle des hémophiles A et un peu plus que celle des hémophiles B.

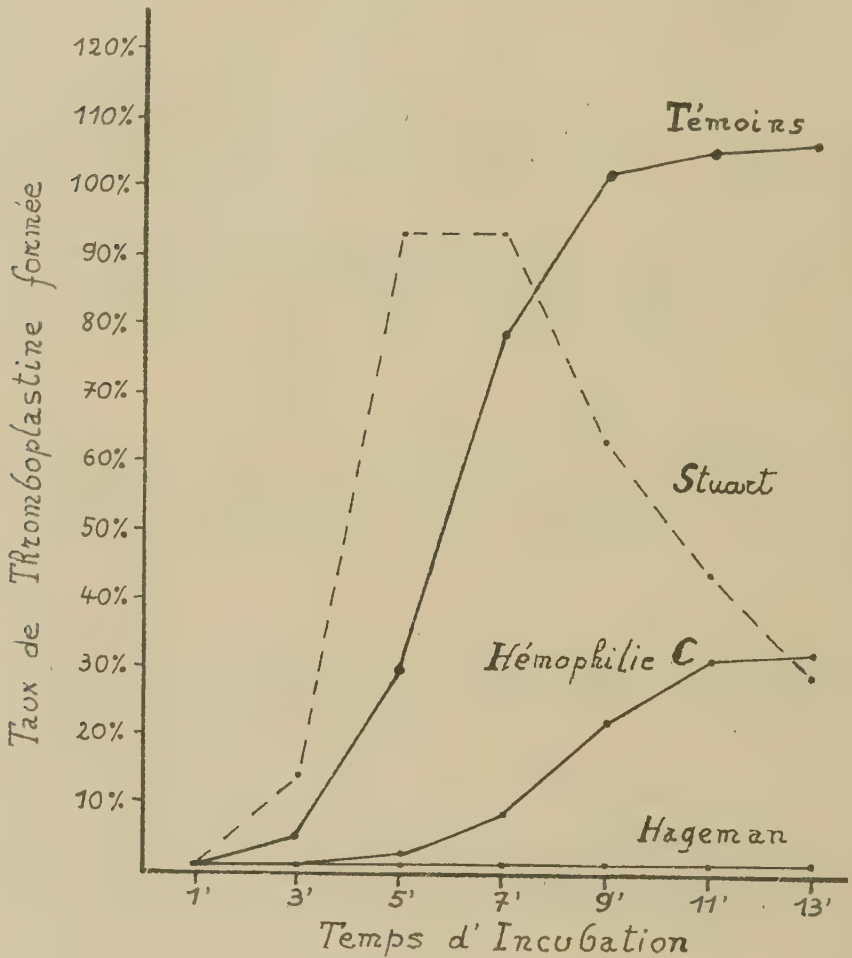


Fig. 20. — Quantités de Thromboplastine formée dans 1 cas d'hémophilie C, de diathèse Hageman et de diathèse Stuart.

Dans les 2 cas de diathèse Hageman que nous avons examinés le trouble de la thromboplastinoformation était donc beaucoup plus important que dans les 2 cas d'hémophilie C, mais dans le second cas de diathèse Hageman, la courbe des taux moyens est comparable à celle des hémophiles C en ce qu'elle laisse apparaître un trouble de la vitesse de formation de la thromboplastine au début de la période d'incubation (fig. 20).

5° DIATHÈSE STUART.

— Dans l'observation n° 217, la courbe des taux s'élève rapidement dans l'aire témoin jusqu'à la 5^e minute, où sa pente est plus rapide que celle des taux moyens des témoins; à la 5^e minute le taux de thromboplastine est de 93 % quand il n'est que de 30 % pour la moyenne des témoins. Puis de la 5^e à la 7^e minute, le taux plafonne à 93 %, quand le taux moyen des témoins s'élève de 31 % à 79 %. De la 7^e à la 13^e minute les taux vont en régressant de 93 % à 29 % et la courbe des taux s'échappe de l'aire témoin entre la 9^e et la 11^e minute :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation n° 217 :	0,8	13,5	93	93	63	44	29
Moyenne des témoins :	0,5	5	30	79	102	104	105

Ainsi il apparaît, encore plus nettement qu'avec l'étude des temps, que la formation de la thromboplastine est plus rapide que celle des témoins, et qu'à la cinquième minute, la thromboplastinoformation peut être considérée comme achevée, puisque le taux de thromboplastine est voisin de 100 %, mais cette thromboplastine paraît se dégrader très rapidement pendant la seconde partie de l'incubation puisque le taux de son activité n'est plus que de 44 % à la 11^e minute et de 29 % à la 13^e minute (fig. 20).

6° HYPOCONVERTINÉMIE CONGÉNITALE.

Dans les 2 cas observés, les courbes des taux sont comprises dans l'aire témoin, et très voisines de la courbe moyenne des témoins :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation n° 218 :	0,4	3,8	29	79	103	103	103
Observation n° 219 :	1,4	2,2	44	86	100	100	86

7° HYPOACCÉLÉRINÉMIE CONGÉNITALE.

Nous n'avons pas observé de cas de cette diathèse, mais quelques cas publiés laissent à penser que le taux de thromboplastine s'élève d'abord rapidement, puis redescend à partir de la 7^e minute, comme dans la diathèse Stuart.

8° HYPOPROTHROMBINÉMIE CONGÉNITALE.

Le taux de thromboplastine formée est normal dans cette diathèse exceptionnelle.

9° AFIBRINÉMIE CONGÉNITALE.

Nous avons trouvé des taux normaux de thromboplastine dans l'observation n° 220 :

Obs. n° 220 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	0,2	2	7	40	93	103	86 %

10° THROMBOCYTOPÉNIE CONGÉNITALE.

La formation de thromboplastine y est normale quand on utilise de la céphaline, comme on peut le voir à la lecture des taux trouvés dans l'observation n° 221 :

Obs. n° 221 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	5,5	135	130	130	115	115	110

11° THROMBASTHÉNIE CONGÉNITALE.

Les taux de thromboplastine formée à chaque minute d'incubation ont été trouvés normaux dans les 3 cas que nous avons observés :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
n° 222 :	0,3	10	17	48	93	100	100 %
n° 223 :	0,1	0,1	1,6	86	107	103	103 %
n° 224 :	1,8	107	120	120	120	120	115 %

CONCLUSIONS

Les taux de thromboplastine indiquent une formation normale de thromboplastine dans la thrombocytopénie, la thrombasthénie, l'afibrinémie, l'hypoprothrombinémie, l'hypoaccélélinémie et l'hypoconvertinémie.

Dans la diathèse Stuart, le taux de thromboplastine formée paraît normal à la 7^e minute, mais la thromboplastine se dégrade rapidement et le taux de thromboplastine devient insuffisant à la onzième minute.

Dans l'hémophilie C et la diathèse Hageman, les taux sont surtout insuffisants au début de la période d'incubation; puis la vitesse de formation de la thromboplastine s'accroît en fin d'incubation, mais pas assez pour que le taux de thromboplastine atteigne une valeur normale à la onzième minute.

Dans l'angiohémophilie A ou B, on retrouve la gamme des déficits observés dans l'hémophilie A et dans l'hémophilie B, mais avec prédominance des petits déficits.

V. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE DANS LES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES ACQUISES AVEC ANTICOAGULANT SPONTANÉ

Nous étudierons successivement les 3 cas de diathèse hémorragique par antithromboplastinogène et les 4 cas de diathèse par antithrombine du type de l'héparine.

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBOPLASTINOGENES.

Transcrits en taux de thromboplastine formée, les résultats sont les suivants :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Obs. n° 225 :	3,8	12	16	16	16	19	19 %
Obs. n° 226 :	0,2	1,1	20,5	29	29	29	29 %
Obs. n° 227 :	0,1	0,1	0,4	4,5	6	7,5	8 %

Dans les 3 observations l'activité de la thromboplastine formée se développe beaucoup plus lentement que celle des témoins de la 1^{re} à la 5^e minute, puis elle paraît bloquée à la 5^e minute dans l'observation 225, à la 7^e minute dans l'observation n° 226 et à la 11^e minute dans l'observation n° 227. L'anticoagulant paraît donc responsable d'abord d'un ralentissement de la vitesse de formation, puis d'un véritable blocage de la formation de la thromboplastine à un taux assez bas qui, pour la onzième minute, varie de 8 à 29 % dans les 3 cas considérés. Les courbes se situent donc dans le 2^e et le 3^e échantillon des hémophiles A et B.

OBSERVATIONS D'ANTITROMBINE.

— Dans le cas de l'héparinémie provoquée par une injection intraveineuse d'héparine (n° 228) les taux de thromboplastine formée sont nettement déficients et la courbe des taux s'échappe de la zone des témoins à la 7^e minute :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Obs. n°228 :	0,1	0,5	5	53	34	29 %

En réalité il ne s'agit pas de taux réels de la thromboplastine formée, mais des taux de l'activité manifestée malgré l'inhibition de la thrombine et de la thromboplastine par l'héparine. Il faut noter aussi l'abaissement du taux de cette activité dès la 9^e minute, phénomène qui correspond probablement à la dégradation rapide de la thrombine sous l'influence de cet inhibiteur. La courbe en dôme rappelle donc un peu celle décrite dans la diathèse Stuart où une dégradation rapide de la thromboplastine avait été notée à partir de la 7^e minute.

— Dans les 3 cas de diathèse par antithrombine du type de l'héparine, on peut considérer que le test de génération de thromboplastine n'est pas perturbé par l'anticoagulant. Toutefois, dans l'observation n° 229, on note un abaissement progressif du taux d'activité thromboplastinique à partir de la 7^e minute : cet abaissement peut être également dû à une dégradation rapide de la thrombine ou de la thromboplastine par l'anticoagulant :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Obs. n° 229	5,5	107	103	93	86	73 %
Obs. n° 230 :	0,1	3,5	53	93	103	103 %
Obs. n° 231 :	< 0,1	0,1	4	86	103	100 %

En conséquence, les antithrombines du type de l'héparine ne paraissent pas altérer la formation de la thromboplastine endogène, mais elles risquent de hâter sa dégradation ou celle de la thrombine qu'elle contribue à former.

CONCLUSIONS

Si les antithromboplastinogènes ralentissent nettement, puis bloquent la formation de la thromboplastine endogène, les antithrombines du type de l'héparine n'altèrent pas cette formation, mais tendent à dégrader rapidement l'activité thromboplastinique développée.

VI. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE CHEZ LES SUJETS TRAITÉS PAR LES ANTIVITAMINES K

— Dans l'observation n° 232, lorsque le sujet absorbe régulièrement du L.M.96, l'étude des taux montre que la formation de thromboplastine intrinsèque est encore normale au 9^e jour du traitement, qu'elle est un peu ralentie mais encore normale au 10^e jour alors qu'elle est très ralentie et insuffisante au 11^e jour où le taux de thromboplastine à la 11^e minute n'est que de 8 % :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 9 ^e jour :	1,2	2,7	16	81	103	100	100 %
au 10 ^e jour :	0,8	0,9	5,5	31	100	107	103 %
au 11 ^e jour :	0,6	0,7	1	1,3	2,2	8	44 %

Quand on abandonne le traitement, on peut constater que le trouble persiste encore 24 heures après arrêt du traitement mais disparaît 48 heures après :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
24 h. après arrêt :	2,2	19	63	63	44	29	25 %
48 h. après arrêt :	0,2	0,3	5,5	19	100	103	107 %

— Dans l'observation n° 233, le sujet absorbe régulièrement du L.M.96 pendant 14 jours; l'étude des taux montre que la formation de la thromboplastine est strictement normale au 6^e jour, qu'elle est un peu perturbée au 7^e jour comme elle l'est par manque de facteur Stuart, avec dégradation de la thromboplastine de la 7^e à la 13^e minute, et qu'elle n'est franchement insuffisante qu'à l'examen du 9^e jour, où le taux de thromboplastine à la 11^e minute n'est que de 12 %:

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 6 ^e jour :	6	37	86	100	107	103	100 %
au 7 ^e jour :	1,2	40	79	93	86	79	68 %
au 9 ^e jour :	0,3	0,3	0,3	1,5	2,7	12	44 %

24 heures après l'abandon du traitement anticoagulant, la quantité de thromboplastine formée est redevenue normale, mais on note une dégradation rapide de la thromboplastine à partir de la 7^e minute, comme nous l'avons décrite dans la diathèse Stuart :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
24 h. après arrêt :	8	79	111	103	86	86	73 %

— Dans l'observation n° 234, chez un sujet soumis successivement à l'éthyl dicoumarol et à la coumarine, on trouve d'abord un trouble de dégradation de la thromboplastine qui rappelle le déficit en facteur Stuart, puis un trouble de la formation de la thromboplastine qui paraît proportionnel à l'abaissement du taux de prothrombine :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 an :	5,5	44	86	86	68	68	58 %
après 2 ans :	0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,5 %
après 3 ans :	0,4	1,1	7,5	16	53	63	68 %
après 3 ans :	1,6	6	29	23	23	19	17 %

Dès qu'on arrête la médication, 48 heures plus tard la formation de thromboplastine est redevenue normale :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
48 h. après arrêt :	1,5	3,5	44	86	86	93	86 %

— Dans l'observation n° 235, chez un sujet soumis à la phényl-indane-dione, nous trouvons le test « global-céphaline » nettement perturbé après un an et après 2 ans de traitement :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 an :	0	0,1	1,3	5	27	29	37 %
après 2 ans :	0,5	2	6	20	31	48	48 %

CONCLUSIONS

Les troubles de la génération de la thromboplastine n'apparaissent qu'au 9^e ou 10^e jour d'un traitement anticoagulant prolongé. Pendant un jour ou deux, le trouble est minime puisque le taux de thromboplastine formée est normal à la 7^e minute, mais il diminue rapidement comme dans la diathèse Stuart. Au delà de ce délai, on note un trouble qui porte à la fois sur la vitesse de formation de thromboplastine et la quantité de thromboplastine formée; mais le taux à la 11^e minute reste presque toujours supérieur à 25 % comme dans l'hémophilie mineure.

A l'arrêt de la médication, la formation de la thromboplastine redevient normale au bout de 48 heures. Avant de redevenir normale, elle peut présenter à nouveau le phénomène de la dégradation rapide de la thromboplastine observé dans la diathèse Stuart.

VII. — ÉTUDE DE LA QUANTITÉ DE THROMBOPLASTINE FORMÉE DANS 25 CAS DE CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

Transcrits en taux de thromboplastine formée, les résultats trouvés aux différentes minutes d'incubation en pratiquant 30 tests à 25 sujets cirrhotiques (obs. n°s 236 à 260) sont les suivants :

Minutes d'incubation	Taux extrêmes	Taux moyens	Taux médians
1 ^{re}	< 0,1 à 8 %	0,4 %	0,8 %
3 ^e	< 0,1 à 73 %	1,9	2,5
5 ^e	0,2 à 107 %	8,7	20,5
7 ^e	0,3 à 107 %	23	31
9 ^e	0,5 à 115 %	34	68
11 ^e	0,7 à 120 %	40	79
13 ^e	1 à 125 %	48	73

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Tracée à partir des valeurs extrêmes, elle a une forme trapézoïde avec un **premier côté** ou premier intervalle assez réduit (8 %), un **second côté** ou dernier intervalle très étendu (124 %), une **limite inférieure** confondue avec la ligne des abscisses jusqu'à la 7^e minute et s'en écartant à peine de la 7^e à la 13^e, une **limite supérieure** qui a une pente forte jusqu'à la 5 minute et faible ensuite, et qui est voisine de la limite supérieure de l'aire témoin, tout en lui restant tout au long inférieure, entièrement comprise dans l'aire témoin.

Les **intervalles** augmentent rapidement de la 1^{re} à la 5^e minute (8 % à 107 %) puis plus lentement de la 5^e à la 13^e minute (107 % à 125 %).

La **surface totale** de cette aire est de l'ordre de 175 cm² plus grande que celle des témoins (160 cm²); elle présente une surface commune avec cette dernière, qui est de 125 cm² et une surface indépendante qui est de 50 cm², située au-dessous de l'aire témoin.

2^o TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est caractérisée par les positions de la courbe moyenne et de la courbe médiane.

— La **courbe des taux moyens** a la forme d'un S un peu aplati; elle se détache de la ligne des abscisses dès la 3^e minute, présente une pente assez forte de la 5^e à la 9^e minute qui diminue ensuite jusqu'à la 13^e minute; sa dénivellation est de 48 et elle s'échappe de l'aire témoin à la 9^e minute.

— La **courbe des taux médians** est très supérieure à la moyenne pendant tout son trajet; entièrement située dans la zone témoin, elle se détache de la ligne des abscisses dès la 3^e minute; sa pente est assez forte jusqu'à la 9^e minute puis devient nulle à la fin de l'incubation; sa dénivellation, de 73, est beaucoup plus importante que celle de la moyenne.

3^o DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE.

Elle est très asymétrique et nettement hétérogène.

— L'**asymétrie** présente à toutes les minutes d'incubation se manifeste nettement à partir de la 5^e minute où la médiane commence à s'écarter nettement de la moyenne. La condensation des valeurs est un peu plus faible au-dessus de la médiane où la moitié des valeurs occupe les 3/5 de la surface, alors que l'autre moitié des valeurs, au-dessous de la médiane, n'occupe que les 2/5 de la surface. Les valeurs sont très inégalement réparties par rapport à la moyenne puisqu'il y a beaucoup plus de points au-dessus (71 %) qu'au-dessous de cette courbe (29 %).

— **L'hétérogénéité** apparaît encore plus nettement que dans l'étude des temps et l'histogramme des taux à la 11^e minute montre 2 populations bien distinctes :

— 60 % des taux ont dépassé le taux de 75 % et se trouvent dans la zone des témoins ; leur taux moyen est de 94 %, très voisin du taux médian de 93 % cette population est donc homogène et constituée d'un seul échantillon (1^{er} échantillon).

— 40 % des taux sont inférieurs à la zone témoin, et compris entre 1 % et 75 % avec un taux moyen de 34 % et un taux médian de 27 % ; l'écart du taux médian et du taux moyen prouve l'hétérogénéité de cette population dans laquelle on peut distinguer aisément 3 échantillons :

- 18 % des taux sont très proches de la zone témoin ; ils sont compris entre 58 % et 63 % avec un taux moyen de 61 % (2^e échantillon).

- 11 % des taux en sont assez éloignés, compris entre 17 % et 27 % avec un taux moyen de 25 % (3^e échantillon).

- 11 % des taux en sont très éloignés puisqu'ils sont inférieurs à 1,5 % avec un taux moyen de 1 % (4^e échantillon).

— **L'étude des courbes**, groupées par échantillons, confirme l'homogénéité de chacun des 4 échantillons dont les courbes moyennes, confondues avec la courbe médiane, sont les suivantes :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
du 1 ^{er} échantillon :	2	14	34	68	89	94 %
du 2 ^e échantillon :	1,2	10,5	41	50	60	61 %
du 3 ^e échantillon :	0,3	0,9	1,2	3	10	23 %
du 4 ^e échantillon :	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	1 %

SIGNIFICATION DE CES 4 ÉCHANTILLONS.

En rapportant au nombre des cirrhotiques étudiés qui est de 25 et en tenant compte pour chaque cirrhotique du test le plus perturbé, on peut considérer que :

— le premier échantillon correspond à 15 cirrhotiques au début, dont la génération de thromboplastine est encore normale ; cependant le taux moyen à la 11^e minute (94 %) est un peu inférieur au taux moyen des témoins (100 %) et la limite supérieure de l'aire des courbes normales des cirrhotiques n'atteint pas la limite supérieure de l'aire des témoins.

— le deuxième échantillon correspond à 4 sujets cirrhotiques qui ont pu être stabilisés par différentes thérapeutiques et dont l'ascite a pu être asséchée ; leur taux moyen de thromboplastine est de 61 % à la 11^e minute.

— le troisième et le quatrième échantillons (taux moyens de 23 % et de 1 % à la onzième minute), rassemblent 6 cirrhotiques graves, déjà très évolués, dont 4 sont morts dans le coma hépatique, quelques jours ou quelques semaines après les examens pratiqués.

Ainsi l'abaissement du taux de la thromboplastine formée paraît le plus souvent répondre à la gravité de l'atteinte hépatique, mais dans l'ensemble cet abaissement est moindre que dans l'hémophilie puisque sur 25 cirrhotiques :

- 12 % ont un taux inférieur à 12 % à la onzième minute ;
- 20 % ont un taux inférieur à 25 % à la onzième minute ;
- 40 % ont un taux inférieur à 75 % à la onzième minute ;
- 60 % ont un taux supérieur à 75 % à la onzième minute ;

CONCLUSIONS

La formation de la thromboplastine est normale chez 60 % des cirrhotiques. L'abaissement du taux de la thromboplastine formée à la onzième minute est très discret chez 20 % d'entre eux; il ne revêt une certaine importance que chez 20 % d'entre eux, dont les taux deviennent inférieurs à 25 %, et qui paraissent être ceux qui présentent les atteintes hépatiques les plus graves.

CHAPITRE V

LE TEST PLASMA-CÉPHALINE EN PATHOLOGIE

Le Test plasma-céphaline comporte les mêmes réactifs que ceux du global-céphaline et il est exécuté suivant les mêmes modalités, mais c'est un test hétérogène dont les réactifs sont de provenance différente puisque le plasma sulfaté est emprunté au sujet à examiner et le sérum à un témoin. On peut le comparer au test global-céphaline du témoin en considérant que l'on a substitué le plasma sulfaté du sujet à examiner, à celui du témoin, mais il est plus logique de le comparer au test global-céphaline du sujet à examiner en disant que l'on a substitué le sérum d'un témoin au sérum du sujet en question.

— **La préparation des réactifs** est donc la même que celle décrite pour le test global-céphaline.

— **Pour l'exécution de chaque test** plasma-céphaline, nous avons préparé une nouvelle série de 7 tubes au bain-marie, contenant chacun 0,1 ml. de substrat témoin.

— **Le mélange à incuber** comportait cette fois :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté du malade dilué au 1/5,
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné témoin dilué au 1/10,
- 0,3 ml. de suspension de céphaline diluée,
- 0,3 ml. de solution calcique.

Un seul opérateur pouvait alors déclencher le premier chronomètre et pratiquer des prélèvements de 2 minutes en 2 minutes de la 1^{re} à la 13^e minute; chaque fois nous introduisions en même temps 0,1 ml. de mélange et 0,1 ml. de solution calcique dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat et nous notions le temps de coagulation du substrat.

Cette technique a été appliquée aux cas pathologiques suivants :

- 158 cas d'hémophilie A,
- 50 cas d'hémophilie B,
- 3 cas d'angiohémophilie A,
- 1 cas d'angiohémophilie B,
- 2 cas d'hémophilie C,

- 2 cas de diathèse Hageman,
- 1 cas de diathèse Stuart,
- 2 cas d'hypoconvertinémie congénitale,
- 1 cas d'afibrinémie congénitale,
- 1 cas de thrombocytopénie congénitale,
- 2 cas de thrombasthénie congénitale,
- 6 cas d'anticoagulant spontanément acquis,
- 4 cas de traitement par antivitamine K,
- 25 cas de cirrhose alcoolique du foie,
- 55 cas de cardiopathies congénitales,
- 9 cas de polyglobulies,
- dans quelques cas d'affections diverses.

Nous rapportons ici les résultats trouvés dans ces différentes maladies.

Par contre nous ne consacrons pas d'étude au Test plasmatique des 300 témoins, comme nous l'avons fait au chapitre concernant le test global céphaline; cette étude consisterait en effet à substituer au plasma d'un témoin celui d'un autre témoin, ce qui, par définition ne changerait pas les conditions de la génération de la thromboplastine. Pratiquement, le test plasmatique des témoins est leur test global-céphaline.

I. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS L'HÉMOPHILIE A

Nous avons effectués 190 tests « plasma-céphaline » dans nos cas d'Hémophilie A (observations n° 1 à 158) et les résultats trouvés peuvent se résumer ainsi :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	45" à 173"	128"	86"	80"
3 ^e	27" à 165"	138"	78"	75"
5 ^e	24" à 158"	134"	72"	70"
7 ^e	20" à 150"	130"	66"	62"
9 ^e	20" à 139"	119"	61"	56"
11 ^e	18" à 133"	115"	58"	53"
13 ^e	16" à 125"	109"	52"	45"

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

La silhouette de l'aire plasma-céphaline des hémophiles A est assez voisine de celle de l'aire globale de ces mêmes hémophiles (fig. 29).

— La **limite inférieure** (qui présente une dénivellation de 29 entre les valeurs de 45" et de 16") et le **second côté** de l'aire (109") sont comparables aux limites correspondantes de l'aire « globale-céphaline » des hémophiles A.

— **Le premier côté** (128") est plus court que celui de l'aire globale (140") de sorte que la **limite supérieure** de l'aire plasmétique (qui présente une dénivellation de 48 entre les valeurs extrêmes de 173" et de 125") est nettement située au-dessous de celle de l'aire globale jusqu'à la 11^e minute, ces deux limites se rejoignant à la 13^e minute.

Elle est à peu près rectiligne tout au long de son trajet, et sa pente est faible et uniforme; elle est entièrement située au-dessus de la limite supérieure de l'aire témoin.

— **Les intervalles** ont une étendue moins grande que ceux de l'aire « global-céphaline », sauf à la 13^e minute où ils sont du même ordre.

— **La surface totale**, de 114 cm², est un peu plus petite que celle de l'aire « global-céphaline » des hémophiles A, mais elle est presque trois fois plus grande que celle des témoins; on compte 31 cm² communs avec l'aire des témoins et 83 cm² indépendants de cette aire.

— **Les surfaces partielles** sont peu différentes les unes des autres, comme celles de l'aire « global-céphaline », et à l'opposé des surfaces partielles de l'aire témoin qui vont en diminuant considérablement :

Hémophiles A			
	Aire plasmétique	Aire globale	Témoins
Surface totale	114	127	41
1 ^{re} surface partielle	40	45	27
2 ^e surface partielle	39	44,5	10,5
3 ^e surface partielle	35	37,5	3,5

2^e TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— **La courbe moyenne** qui unit les valeurs de 86" et de 52" reste pendant tout son trajet légèrement inférieure à celle des tests « global-céphaline » des hémophiles A : sa **dénivellation** est un peu moindre (34 au lieu de 40), parce que sa **pente** est un peu plus faible jusqu'à la 3^e minute; de ce fait elle paraît plus aplatie, alors que sa pente est la même après la 3^e minute. Comme la courbe moyenne des tests globaux des A, elle reste très supérieure à la moyenne témoin et s'échappe de l'aire témoin à la 3^e minute. Dans l'aire de dispersion des tests plasmatiques des hémophiles A, elle est située plus près de la limite inférieure que de la limite supérieure (fig. 21).

— **La courbe médiane** présente une **dénivellation** de 35 entre les valeurs extrêmes de 80" et de 45". Elle est voisine de la courbe moyenne mais située légèrement au-dessous de cette dernière pendant tout son trajet, le décalage entre les 2 courbes étant de 6 à l'origine et de 7 à leur terminaison ; cette différence témoigne de l'asymétrie variable, mais toujours dirigée dans le même sens, présentée par la distribution des valeurs. Sa **pente** est comparable à celle de la moyenne, et, comme cette courbe, elle s'échappe définitivement de l'aire témoin à la 3^e minute; elle est nettement plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de l'aire de dispersion.

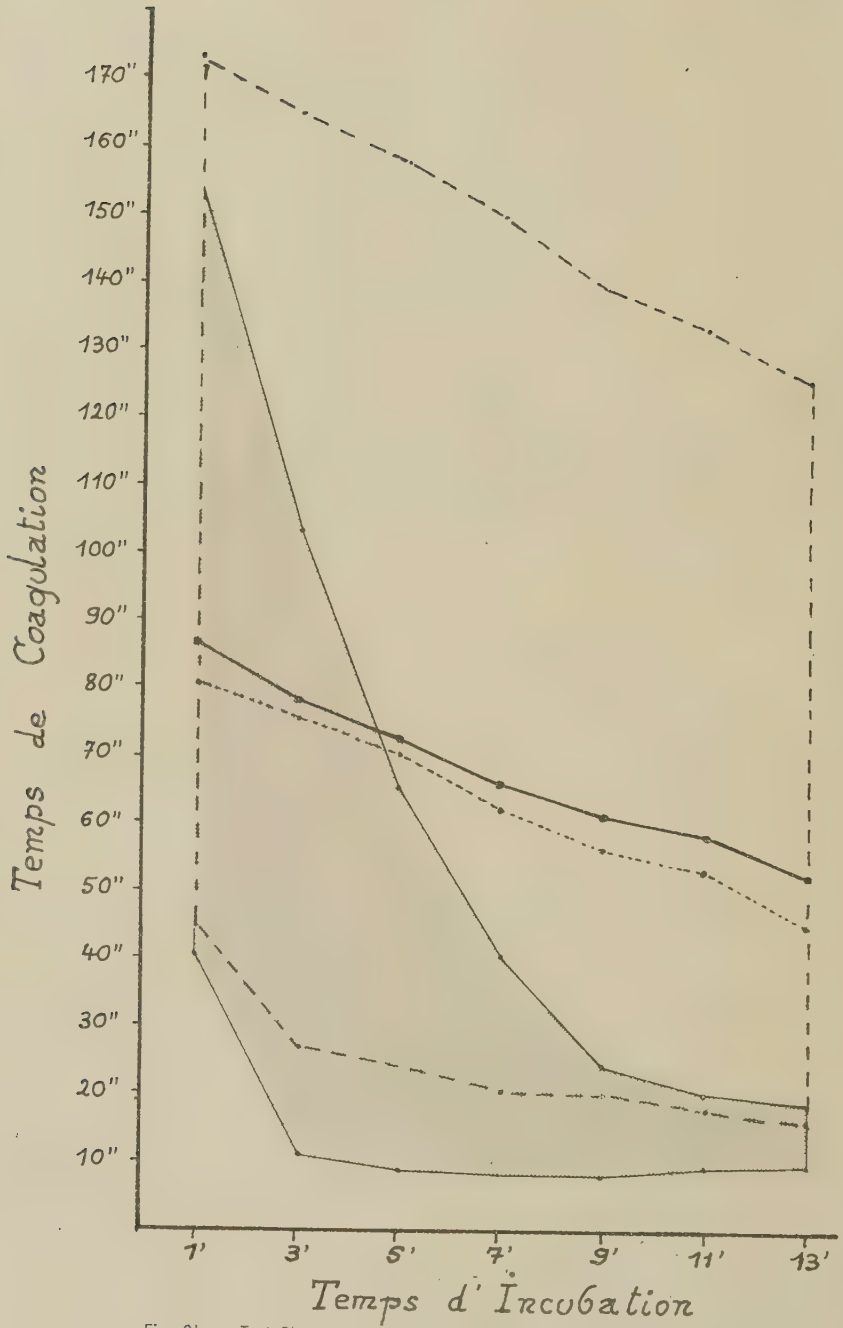


Fig. 21. — Test Plasma-céphaline dans 158 cas d'hémophilie A.

Aire de dispersion.
 — Moyenne.
 Médiane.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRe PLASMATIQUE DES HÉMOPIHILES A.

— **La distribution est asymétrique** à toutes les minutes d'incubation, particulièrement de la 9^e à la 13^e minute. La densité des valeurs est plus forte sur la partie de l'aire inférieure à la médiane que sur la partie supérieure à cette courbe qui est deux fois plus grande que la précédente. Nous retrouvons aussi un nombre plus important de valeurs au-dessous (55 %) qu'au-dessus de la moyenne (45 %).

— **La distribution n'est pas homogène**, mais il est plus difficile que pour les tests globaux de distinguer avec netteté les 4 échantillons de valeurs à la 11^e minute.

4° LA DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRe TÉMOIN.

— **La Position des points**, envisagés dans leur ensemble, peut se résumer ainsi :

- 36 % des points occupent la surface de 31 cm² commune avec l'aire témoin;
- 64 % des points sont compris dans la surface de 83 cm² indépendante de l'aire témoin.

Le pourcentage de valeurs indépendantes de l'aire témoin est donc sensiblement le même pour les tests plasmatiques (64 %) que pour les tests globaux (67 %).

Si l'on étudie par ailleurs le pourcentage de valeurs en dehors de l'aire témoin à chaque minute d'incubation, on peut voir qu'il est infime au départ mais qu'il ne va pas cesser d'augmenter à mesure que s'allonge le temps d'incubation :

Minutes d'incubation	Points en dehors de l'aire témoin	
	Test plasmatique	Test global
1 ^{re}	1 %	3 %
3 ^e	17	26
5 ^e	56	60
7 ^e	77	82
9 ^e	95	98
11 ^e	99	99

Les résultats sont voisins de ceux trouvés pour les tests globaux, mais les valeurs ont tendance à abandonner un peu plus tard l'aire témoin.

— **La position des courbes**, par rapport à l'aire témoin est la suivante :

- 1 % des courbes sont **entièrement situées sur l'aire témoin**.
- 1 % des courbes sont **entièrement situées en dehors de l'aire témoin**.

• 98 % des courbes sont **partiellement situées sur l'aire témoin** ; comprises dans cette aire à leur départ, elles vont la quitter à une minute donnée d'incubation :

16 % des courbes s'échappent à la 3^e minute
 40 % des courbes s'échappent à la 5^e minute
 21 % des courbes s'échappent à la 7^e minute
 18 % des courbes s'échappent à la 9^e minute
 4 % des courbes s'échappent à la 11^e minute

Ainsi les courbes des tests plasmatiques des hémophiles A sont d'abord presque toutes situées sur l'aire témoin, puis lui deviennent presque toutes extérieures au fur et à mesure de l'incubation; mais elles ont tendance à quitter l'aire témoin un peu plus tard que les courbes correspondantes des tests globaux. A la onzième minute, 99 % des courbes ont quitté l'aire témoin, proportion égale à celle trouvée pour les tests globaux.

Courbes échappées de l'aire témoin

Minutes d'incubation	Test plasmatique	Test global
1 ^{re}	1 %	3 %
3 ^e	17 %	26 %
5 ^e	56 %	60 %
7 ^e	77 %	82 %
9 ^e	95 %	98 %
11 ^e	99 %	99 %

CONCLUSIONS

Pratiqué 190 fois dans 158 cas d'hémophilie A, le test « plasma-céphaline » s'est montré perturbé dans 99 % des cas.

II. — LE TEST « PLASMA-CÉPHALINE » DANS L'HÉMOPLHILIE B

Des tests plasmatiques au nombre de 74 ont été pratiqués chez 50 hémophiles B (observations n^{os} 159 à 209). Les résultats obtenus, inscrits sur le tableau suivant, sont tout à fait comparables à ceux des témoins :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	40" à 130"	90"	72"	59"
3 ^e	11 à 104	93	49	45
5 ^e	10 à 64	54	29	21
7 ^e	9 à 40	31	18	15
9 ^e	9 à 24	15	14	14
11 ^e	9 à 20	11	14	14
13 ^e	10 à 19	9	14	14

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Sa silhouette ressemble tout à fait à celle de l'aire de dispersion corrigée des témoins.

— La limite inférieure et le second côté sont confondus avec ceux des témoins; le premier côté est un peu moins étendu et la limite supérieure située un peu au-dessous de celle des témoins jusqu'à la 3^e minute, est ensuite superposable à cette dernière.

— Les intervalles décroissent dans les mêmes proportions que ceux des témoins à chaque minute d'incubation.

— La surface totale est de 40 cm², légèrement inférieure à celle des témoins; l'aire plasmatique des hémophiles B est entièrement inscrite dans l'aire témoin. Les surfaces partielles vont en décroissant comme celles des témoins et leur sont égales :

	Hémophiles B	Témoins
Surface totale	40 cm ²	41
1 ^{re} surface partielle	26	27
2 ^e surface partielle	10,5	10,5
3 ^e surface partielle	3,5	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— La courbe moyenne, d'allure exponentielle, avec une dénivellation de 58 entre les valeurs de 72" et de 14", est pratiquement superposable à celle des témoins et les variations de pente sont comparables puisque la pente s'affaiblit à la 5^e minute et devient nulle à partir de la 9^e minute.

— La courbe médiane, toujours inférieure à la moyenne, s'en écarte notablement jusqu'à la 7^e minute, traduisant alors une nette asymétrie de la distribution, puis s'en rapproche à partir de la 9^e minute quand la distribution est devenue homogène et symétrique.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE DES HÉMOPHILES ET SUR CELLE DES TÉMOINS.

Ces deux aires sont pratiquement confondues; une seule valeur dépasse de 1" la limite supérieure de l'aire témoin, et la courbe correspondante ne se détache de l'aire témoin qu'à la 3^e minute pour y revenir ensuite. Dans ces conditions, la distribution des valeurs est pratiquement la même sur l'aire des hémophiles A et sur l'aire des témoins. Elle répond, comme celle des valeurs témoins, à une distribution logarithmique normale à toutes les minutes d'incubation; une légère asymétrie, notée jusqu'à la 9^e minute (écart de la moyenne et de la médiane) disparaît à la 11^e minute (confusion de la moyenne et de la médiane) où la distribution se fait selon une courbe de Gauss.

CONCLUSIONS

Nous sommes autorisés à dire que le test plasmatique est normal dans tous les cas étudiés d'hémophilie B.

III. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS LES AUTRES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES CONGÉNITALES

1° ANGIOHÉMOFILIE A.

Dans nos trois observations (cas nos 209, 210 et 211), nous avons pratiqué des tests « plasma-céphaline » qui ont tous été trouvés perturbés, comme il apparaît dans le tableau suivant :

Observation 209	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	100	97	95	88	70	70	60
2 ^e test :	102	90	86	71	55	35	33
Observation 210							
1 ^{er} test :	102	82	75	66	59	55	54
2 ^e test :	49	49	32	28	27	30	29
Observation 211 :	83	65	48	22	17	18	20
Moyenne Hémophiles A :	86	78	72	66	61	58	52
Moyenne Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— dans l'observation n° 209, nous avons pratiqué deux tests plasmatiques: la première des deux courbes représentatives est située nettement au-dessus de la courbe moyenne plasmatique des hémophiles A; la seconde est située au-dessus de cette dernière au début de son trajet et lui devient inférieure aux 11^e et 13^e minutes; elles sont donc toutes deux éloignées de la courbe moyenne des témoins et s'échappent de l'aire témoin à la 5^e minute d'incubation; elles sont voisines des courbes des tests « global-céphaline » correspondants, mais leur restent légèrement inférieures.

— dans l'observation n° 210, l'une des 2 courbes suit approximativement le même trajet que celui de la courbe moyenne plasmatique des hémophiles A; elle se trouve donc loin de la moyenne des témoins et s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute d'incubation. L'autre courbe suit un trajet inférieur à celui de la moyenne plasmatique des hémophiles A et se rapproche davantage de la moyenne des témoins que de cette dernière; elle sort de l'aire de dispersion des témoins à la 9^e minute. Ces deux courbes sont voisines de celles des tests globaux correspondants, mais leur restent légèrement inférieures.

— dans l'observation n° 211, la courbe représentative du seul test effectué est beaucoup plus proche de la moyenne des témoins que de la moyenne plasmatique des hémophiles A; elle est entièrement comprise dans l'aire témoin, mais elle se confond cependant avec la limite supérieure de cette

dernière aux 11^e et 13^e minutes ; le trouble de la thromboplastinoformation serait discutable si le test « global-céphaline » correspondant n'était pas perturbé.

Nous pouvons donc conclure que les tests « plasma-céphaline » pratiqués dans nos 3 observations d'angiohémophilie A sont perturbés ; ils apportent la notion de la nature plasmatique du déficit de thromboplastinoformation annoncé par les tests « global-céphaline » pratiqués dans ces mêmes cas ; mais ils indiquent cependant un déficit un peu moins marqué que celui démontré par les tests globaux correspondants, et nous avons déjà fait la même remarque en comparant les tests globaux et les tests plasmatiques des hémophiles A.

2° ANGIOHÉMOPHILIE B.

Notre statistique comprend un seul malade atteint d'une telle diathèse (observation n° 212). Les 2 tests plasmatiques effectués dans ce cas sont tout à fait comparables à la moyenne plasmatique des hémophiles B ; c'est dire que leurs courbes représentatives, entièrement comprises dans l'aire de dispersion des témoins, sont superposables à la courbe moyenne de ces derniers :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation 212	—	—	—	—	—	—	—
1 ^{er} test :	85	65	38	19	12	11	13
2 ^e test :	64	39	17	14	14	13	13
Moyenne Plasm. Hém. B :	72	49	29	18	14	14	14
Moyenne Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

Le test plasmatique est donc normal dans l'angio hémophilie B.

3° HÉMOPHILIE C.

Chez les 2 sujets atteints de la diathèse de Rosenthal (observations nos 213 et 214), des tests plasmatiques ont été pratiqués à diverses reprises :

— **dans l'observation n° 213**, deux tests plasmatiques ont été effectués et les 2 courbes représentatives sont entièrement comprises dans l'aire témoin ; mais elles sont légèrement situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins de la 7^e à la 13^e minute, surtout la seconde qui se trouve à la fin de son trajet, près de la limite supérieure de l'aire témoin :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	59	47	24	19	15	16	16
2 ^e test :	75	55	57	36	24	17	18
Moyenne :	67	50	40	27	20	16	17

— **dans l'observation n° 214**, quatre tests plasmatiques ont été effectués, et les 4 courbes sont entièrement situées dans l'aire témoin ; trois d'entre elles sont superposables à la moyenne des témoins, une seule est située au-dessus de cette dernière de la 7^e à la 13^e minute, et proche de la limite supérieure de l'aire témoin :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	66	50	33	22	20	18	18
Temps inférieurs :	55	43	22	15	14	13	13
Temps moyens :	61	47	29	18	15	14	15

Les 6 tests plasmatiques exécutés dans les 2 cas d'hémophilie C sont donc normaux; on peut noter cependant que 2 d'entre eux sont à la limite supérieure de l'aire témoin corrigée aux dernières minutes d'incubation étudiées.

4° DIATHÈSE HAGEMAN.

Nous rapportons également les résultats des « tests plasma-céphaline » effectués en plusieurs occasions chez 2 sœurs atteintes de déficit en facteur Hageman (observations n°s 215 et 216) :

— dans l'observation n° 215, les 5 tests plasmatiques sont normaux ; toutes les courbes représentatives sont entièrement comprises dans l'aire témoin, sauf la première qui s'en échappe momentanément à la 5° et à la 7° minute; elles sont superposables à la moyenne des témoins :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	130	120	90	47	19	14	14
Temps inférieurs :	55	30	12	11	11	12	12
Temps moyens :	80	60	36	21	14	13	13

— dans l'observation n° 216, les 3 courbes représentatives des tests plasmatiques, entièrement situées sur l'aire de dispersion des témoins, sont très comparables à la courbe moyenne de ces derniers :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	88	70	45	27	18	17	17
Temps inférieurs :	71	51	35	21	15	12	12
Temps moyens :	82	66	40	23	16	14	14

Le Test « plasma-céphaline » est donc normal dans la diathèse Hageman,

5° DIATHÈSE STUART.

Le cas de diathèse Stuart étudié au laboratoire (observation n° 217) présente un test « plasma-céphaline » parfaitement comparable aux témoins :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 217 :	64	33	13	10	10	10	10

Ainsi, le test plasma-céphaline est normal dans la diathèse Stuart.

6° HYPOCONVERTINÉMIE CONGÉNITALE.

Les 2 observations d'une telle diathèse (nos 218 et 219) présentent des tests plasmatiques strictement normaux, les courbes étant entièrement situées sur l'aire des témoins et tout à fait superposables à la moyenne des témoins :

N° 218 - 1 ^{er} test :	54	37	19	13	15	14	15
N° 218 - 2 ^e test :	67	57	39	24	20	16	14
N° 219 :	50	20	12	14	14	15	15

7° HYPOACCÉLÉRINÉMIE CONGÉNITALE.

Nous n'avons pas d'observation personnelle d'une telle diathèse, mais les données de la littérature nous permettent de conclure que le test « plasma-cépaline » est perturbé dans l'hypoaccélélinémie congénitale.

8° HYPOPROTHROMBINÉMIE CONGÉNITALE.

Le test plasmatique est décrit comme normal dans cette diathèse dont nous ne présentons pas de cas personnel.

9° APIBRINÉMIE CONGÉNITALE.

Dans l'observation n° 220, nous avons un test « plasma-cépaline » normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
N° 220 :	70	40	14	13	14	16	16

10° THROMBOCYTOPÉNIE CONGÉNITALE.

Dans l'observation n° 221, le test plasmatique a été trouvé normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
N° 221 :	61	25	9	9	11	11	12

11° THROMBASTHÉNIE CONGÉNITALE.

Nous avons trouvé un test plasmatique normal dans les deux observations de M. Revol où il a été pratiqué :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
N° 222 :	70	55	23	13	13	14	17
N° 223 :	108	80	25	11	11	12	12

CONCLUSIONS

Le test « plasma-cépaline » est donc normal dans les diathèses plaquet-taires (thrombopénie et thrombasthénie) ainsi que dans les diathèses plas-matiques telles que l'hémophilie B, l'angiohémophilie B, l'hémophilie C, les diathèses Stuart et Hageman, l'hypoprothrombinémie, l'hypoconvertinémie et l'afibrinémie congénitale.

Le test plasmatique est perturbé dans l'hémophilie A, l'angiohémophilie A et dans l'hypoaccélélinémie.

IV. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS LES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES ACQUISES AVEC ANTIGOAGULANT SPONTANÉ

Nous rapportons ici les résultats des tests plasmatiques pratiqués dans 3 cas de diathèse acquise avec **antithromboplastinogène** (observation n^{os} 225, 226 et 227), dans une héparinémie provoquée (observation n^o 228) et dans 3 cas de diathèse acquise avec **antithrombine** (observations n^o 229, 230 et 231).

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBOPLASTINOGENES.

Nous avons pratiqué un test « plasma-céphaline » dans chacun des 3 cas d'antithromboplastinogène observé au laboratoire :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation n ^o 225 :	68	52	50	50	50	50	50
Observation n ^o 226 :	125	86	40	37	32	34	33
Observation n ^o 227 :	134	129	120	107	100	90	95

— dans l'observation n^o 225, la courbe représentative du test plasmatique est située au-dessous de la courbe moyenne des témoins au début de son trajet, elle la croise entre la 3^e et la 5^e minute, puis lui devient supérieure; elle s'échappe de l'aire témoin à la septième minute. La thromboplastinoformation semble inhibée dès la 3^e minute d'incubation, et de manière encore plus nette que ne l'indiquait le test « global-céphaline » correspondant.

— dans l'observation n^o 226, la courbe reste supérieure à la moyenne des témoins, sans en être très éloignée. Elle sort de l'aire témoin à la 9^e minute. L'inhibiteur de la thromboplastinoformation paraît se manifester à la 5^e minute d'incubation comme nous l'avait indiqué le test « global-céphaline ».

— dans l'observation n^o 227, la courbe est nettement située dans tout son trajet très au-dessus de la moyenne des témoins; elle s'échappe de l'aire témoin dès la 3^e minute d'incubation et la thromboplastinoformation apparaît fortement inhibée, plus nettement encore que ne l'indiquait le test global correspondant.

Donc, l'anticoagulant perturbe, dans les 3 cas, le test plasmatique plus nettement encore qu'il ne troublait le test global. Dans les observations n^{os} 225 et 226, il est intéressant de remarquer que les courbes présentent la même allure générale que celle décrite pour le test global : on retrouve en effet les 2 segments précédemment, décrits, le premier à forte pente étant brusquement interrompu par le palier horizontal dessiné par le second segment et qui traduit le blocage de la thromboplastinoformation. L'anticoagu-

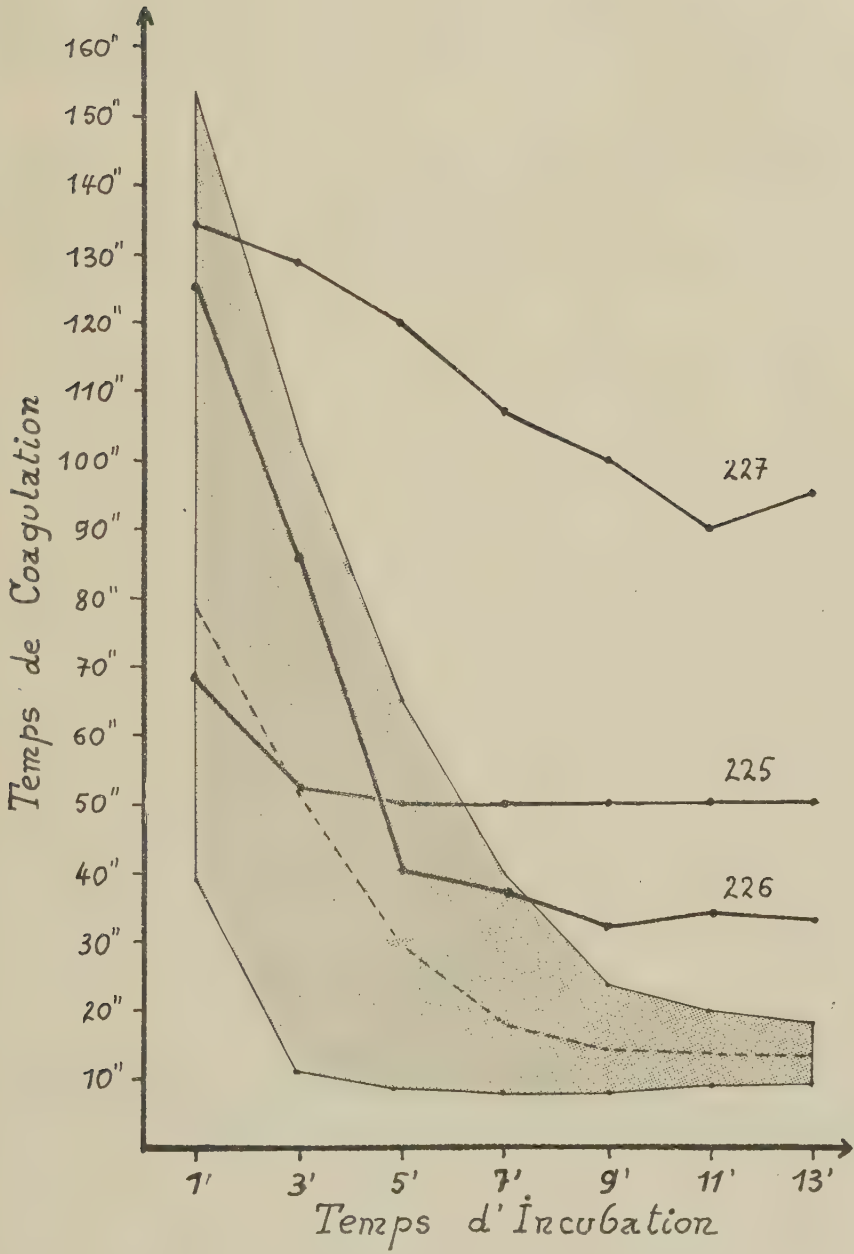


Fig. 22. — Test Plasma-céphaline dans 3 cas d'anticoagulant spontané de type antithromboplastinogène.

lant le plus net que nous ayons rencontré (observation n° 227) semble être celui qui s'est manifesté le plus tardivement : en réalité la courbe plasmatique reste dans ce cas tellement éloignée de la courbe témoin que l'on peut admettre que l'anticoagulant manifeste son action dès la première minute d'incubation (fig. 22).

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBINES.

Nous présentons le résultat d'un test plasmatique pratiqué 20 minutes après une injection intraveineuse d'héparine chez un adulte (obs. n° 228), puis les résultats trouvés dans 3 cas d'héparinémie observés au cours d'un lupus érythémateux (obs. n°s 229 et 230) et au cours d'un myélome (obs. n° 231).

Antithrombine du type de l'Héparine	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
Observation n° 228 :	68	38	18	20	20	22
Observation n° 229 :	100	47	13	12	13	14
Observation n° 230 :	74	42	13	14	13	14
Observation n° 231 :	110	71	23	13	12	12

— dans l'observation n° 228, la courbe, d'abord située au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 5^e minute, lui devient ensuite supérieure; elle s'échappe de l'aire témoin à la 11^e minute. Elle est donc plus faiblement perturbée encore que ne l'était celle du test global correspondant.

— dans les observations n°s 229, 230 et 231, les courbes comparables à la moyenne des témoins, et entièrement comprises dans l'aire témoin, peuvent être considérées comme normales.

Donc le test plasmatique ne s'est avéré que faiblement perturbé dans le cas d'héparinémie expérimentale ; il est tout à fait normal dans les 3 cas d'antithrombine du type de l'héparine.

CONCLUSIONS

Le test plasmatique confirme donc et précise les notions apportées par l'étude du test global en présence d'anticoagulants circulants de divers types en dehors de l'hémophilie : perturbé lorsqu'il s'agit d'un antithromboplastinogène, il reste normal en présence d'une antithrombine.

V. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE

CHEZ LES MALADES TRAITÉS PAR LES ANTIVITAMINES K

Nous avons également recherché quel est le retentissement sur le test plasmatique de l'administration per os d'antivitamines K à titre expérimental chez des sujets normaux (observations n^{os} 232 et 233), ou à titre thérapeutique, chez des malades soumis depuis plusieurs années à un traitement anticoagulant (observations n^{os} 234 et 235).

DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Deux sujets normaux ont reçu par voie orale du L.M.96, anticoagulant de synthèse du type Indanedione; des tests plasmatiques ont été exécutés à différentes reprises.

— Dans l'observation n° 232, nous avons procédé à 2 expériences succes-

— la **première expérience**, a consisté en la prise d'une dose totale de 360 mg de L.M.96 étalée sur 18 jours. La courbe représentative du test plasmatique pratiqué 48 heures après l'arrêt de la médication, est superposable à celle de la moyenne des témoins, et entièrement comprise dans l'aire de dispersion de ces derniers :

Date	Dose en mg	AP	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
48 h. après arrêt :	360	13 %	58	37	12	7	8	9	11
Moyenne des témoins :			79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— la **seconde expérience** a duré 15 jours pendant lesquels la dose totale absorbée a été de 230 mg. Nous avons pratiqué 3 tests plasmatiques au cours de cette période (aux 9^e, 10^e et 11^e jours) et un test plasmatique 24 heures après l'arrêt de la médication. Dans tous les cas, les tests plasmatiques ont été trouvés strictement normaux :

[illegible]

— Dans l'observation n° 233, où le sujet a reçu 220 mg d'antivitamine K répartis sur une période de 14 jours, nous avons pratiqué 4 tests plasmatiques (aux 6^e, 7^e et 9^e jours, puis 24 heures après l'arrêt de la médication) qui tous ont été trouvés normaux :

Date	Dose en mg	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 6 ^e jour :	180	28 %	52	14	10	10	10	10	10
au 7 ^e jour :	185	26 %	55	10	9	9	10	12	12
au 9 ^e jour :	195	15 %	78	73	27	10	11	11	12
au 14 ^e jour : (24 h. après arrêt)	220	33 %	85	30	15	17	16	17	19

OBSERVATION DE TRAITEMENTS AU LONG COURS.

Les tests plasmatiques effectués chez les malades soumis à une thérapeutique anticoagulante au long cours (observations n°s 234 et 235) ont donné des résultats très voisins de ceux trouvés chez les témoins.

— dans l'observation n° 234, où la malade est soumise depuis de nombreuses années à une thérapeutique anticoagulante, 5 tests plasmatiques ont été pratiqués à diverses reprises et à l'occasion d'anticoagulants différents, mais tous sont normaux :

Date	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 an d'éthylidicoumarol :	35 %	58	13	10	12	13	14	
après 2 ans de coumarine :	11 %	91	72	35	18	10	10	
48 heures après arrêt :	60 %	76	32	13	11	10	10	12
12 mois après reprise :	32 %	52	30	20	14	14	15	18
14 mois après reprise :	23 %	60	51	36	21	18	15	18

— dans l'observation n° 235, les tests plasmatiques effectués après un an, puis après 2 ans de traitement par la phénylindanédione sont normaux :

Date	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 ans de Pindione :	37 %	99	71	41	19	15	19	18
après 2 ans de Pindione :	25 %	58	40	21	15	15	17	17

CONCLUSIONS

Cette étude expérimentale et les données cliniques permettent de conclure que le test plasmatique a toujours été trouvé normal, quelle que soit la nature de l'antivitamine K absorbée ou la durée pendant laquelle elle a été administrée.

VI. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

Nous avons étudié la génération de la thromboplastine dans 25 cas de cirrhose alcoolique du foie à l'aide de 30 Tests « plasma-céphaline » (obs. n^{os} 236 à 260). Les résultats trouvés, consignés dans le tableau suivant, sont comparables à ceux des témoins.

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	45" à 131"	86"	70"	67"
3 ^e	16 à 71	55	40	39
5 ^e	10 à 61	51	23	18
7 ^e	8 à 39	31	17	14
9 ^e	8 à 27	19	15	13
11 ^e	8 à 18	10	14	13
13 ^e	10 à 18	8	14	14

1^{re} AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Sa silhouette est comparable à celle de l'aire témoin corrigée :

— la **limite inférieure** et le **second côté** sont confondus avec les limites correspondantes de l'aire témoin;

— le **premier côté** (86") est nettement moins étendu, et la **limite supérieure**, située un peu au-dessous de celle des témoins jusqu'à la 5^e minute, lui est ensuite superposable;

— les **intervalles** sont plus petits que les intervalles de confiance témoins, sauf à la 9^e minute où l'intervalle de l'aire des cirrhoses est un peu plus grand que l'intervalle correspondant témoin (différence de 4"); ces intervalles décroissent dans les mêmes proportions que ceux des témoins à chaque minute d'incubation.

— la **surface totale**, de 30 cm², est plus petite que celle de l'aire témoin ; elle est entièrement inscrite dans cette aire; les **surfaces partielles** vont en diminuant comme celles des témoins, mais elles sont plus petites que ces derniers, la différence étant surtout nette pour les premières surfaces partielles :

	Cirrhoses	Témoin
Surface totale (cm ²)	30	41
1 ^{re} surface partielle	17	27
2 ^e surface partielle	10	10,5
3 ^e surface partielle	3	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— La **courbe moyenne**, d'allure exponentielle, présente une **dénivellation** de 56 entre les valeurs extrêmes de 70" et de 14". Elle est située un peu au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, et se confond pratiquement avec elle par la suite. Les variations de **pente** sont comparables.

— La **courbe médiane** est inférieure à la moyenne surtout de la 1^{re} à la 9^e minute, traduisant alors une légère asymétrie de la distribution; on peut considérer que les 2 courbes sont pratiquement confondues de la 9^e à la 13^e minute lorsque la distribution est devenue homogène et symétrique.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES DES CIRRHOSSES ET SUR CELLE DES TÉMOINS.

Cette distribution est la même sur les 2 aires, puisque l'aire des cirrhoses est entièrement comprise dans l'aire témoin (1 seule valeur dépasse de 4" la limite supérieure de l'aire témoin, et la courbe correspondante ne se détache momentanément de l'aire témoin qu'à la 9^e minute).

La distribution des valeurs est légèrement asymétrique de la 1^{re} à la 9^e minute, puis elle est ensuite homogène et symétrique : on peut donc dire que la distribution répond à une distribution logarithmique normale à toutes les minutes d'incubation, comme celle des témoins.

CONCLUSIONS

Le test « plasma-céphaline » a été trouvé normal dans tous les cas de cirrhose que nous avons étudiés.

VII. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Nous analyserons les résultats des tests plasmatiques pratiqués dans les 55 cas de cardiopathies congénitales (observations n^{os} 261 à 315).

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	41" à 131"	100"	73"	72"
3 ^e	10 à 83	73	47	43
5 ^e	9 à 61	52	23	17
7 ^e	8 à 35	27	16	14
9 ^e	8 à 25	17	14	14
11 ^e	9 à 20	11	14	14
13 ^e	10 à 20	10	14	14

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Sa silhouette et ses caractéristiques sont très voisines de l'aire de dispersion des témoins :

— **La limite inférieure** et **le second côté** sont pratiquement confondus avec ceux des témoins; **le premier côté** est un peu moins grand, et la **limite supérieure** située un peu au-dessous de celle des témoins jusqu'à la 7^e minute, lui est ensuite superposable.

— **Les intervalles** diminuent dans les mêmes proportions que ceux des témoins à chaque minute d'incubation.

— **La surface totale** est de 36 cm², légèrement plus petite que celle des témoins ; l'aire plasmatique des cardiopathies congénitales est entièrement inscrite dans l'aire témoin. **Les surfaces partielles** diminuent comme celle des témoins.

	Cardiopathies congénitales	Témoins
Surface totale (cm ²)	36	41
1 ^{re} surface partielle	23	27
2 ^e surface partielle	9,5	10,5
3 ^e surface partielle	3,5	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— **La courbe moyenne**, d'allure exponentielle, présente une dénivellation de 59 entre les valeurs de 73" et de 14" ; elle est très voisine de la courbe moyenne des témoins.

— **La courbe médiane**, est inférieure à la courbe moyenne jusqu'à la 7^e minute, traduisant l'asymétrie de la distribution pendant les premières minutes d'incubation; les 2 courbes sont confondues de la 9^e à la 13^e minute lorsque la distribution est devenue homogène et symétrique.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES DES CARDIOPATHIES ET SUR CELLE DES TÉMOINS.

Ces 2 aires sont pratiquement confondues; une seule valeur dépasse de 1" la limite supérieure de l'aire témoin, à la 13^e minute : une seule courbe se trouve donc légèrement en dehors de l'aire témoin corrigée 95 % mais est comprise dans l'aire témoin corrigée 99 %. La répartition des valeurs est la même que celle des témoins.

CONCLUSIONS

Il nous est permis de dire que le test plasmatique est normal dans les cas de cardiopathies congénitales que nous avons étudiés.

VIII. — LE TEST PLASMA-CÉPHALINE DANS DIVERSES AFFECTIONS

Il s'agit principalement de polyglobulies qui ont été l'objet d'une étude systématique et de diverses autres affections.

DANS LES POLYGLOBULIES :

Nous avons pratiqué 9 tests « Plasma-céphaline » dans 9 cas de polyglobulies (obs. nos 316 à 324). Etant donné le petit nombre de cas étudiés, nous donnerons seulement les résultats des valeurs extrêmes et la moyenne de ces tests :

Minutes d'incubation	Ecart des variations	Intervalles	Moyenne
1 ^{re}	94 à 57	37	71
3 ^e	58 à 14	44	36
5 ^e	44 à 13	31	21
7 ^e	20 à 14	6	17
9 ^e	19 à 14	5	17
11 ^e	20 à 13	7	17
13 ^e	20 à 12	8	16

— **Les intervalles** sont donc toujours entièrement compris dans les intervalles de confiance témoins. Une seule valeur dépasse de 1" à la 13^e minute la valeur limite supérieure témoin correspondante.

— **La courbe moyenne** franchit entre les valeurs extrêmes de 71" et de 16" une dénivellation de 55. Sa pente est très forte de la 1^{re} à la 5^e minute, puis elle est presque nulle de la 5^e à la 13^e. Elle présente une allure exponentielle comme la courbe moyenne des témoins; elle est située au-dessous d'elle jusqu'à la 7^e minute, puis elle la croise et lui devient légèrement supérieure. Elle est entièrement comprise dans l'aire de dispersion des témoins.

— **Les courbes** représentatives de chacun des 9 tests pratiqués sont entièrement comprises dans l'aire des témoins sauf l'une d'entre elles qui sort légèrement de cette aire à la 13^e minute.

CONCLUSIONS

Nous pouvons dire que, dans les 9 cas de polyglobulie étudiés, nous avons trouvé un test de génération « plasma-céphaline » normal.

DANS DIVERSES AUTRES AFFECTIONS :

La plupart des affections pour lesquelles nous avons trouvé un test global perturbé présentent un test plasmatique normal; il s'agit notamment des cas d'hypoprothrombinémies acquises du nourrisson, de leucoses aiguës, de cancers du larynx ou du poumon, de néphrites chroniques. C'est seulement dans le cas de myélome étudié que nous avons trouvé un test plasmatique perturbé.

CHAPITRE VI

LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE EN PATHOLOGIE

Le Test sérum-céphaline est effectué avec les mêmes réactifs que ceux du test global-céphaline et selon les mêmes modalités. Mais, comme le test plasmatique, c'est un test hétérogène en ce sens que les réactifs sont d'origine différente puisque le plasma sulfaté est emprunté au sujet à examiner et le sérum thromboplastiné à un témoin. Si l'on considère que l'on a substitué le sérum thromboplastiné du sujet à examiner à celui du témoin, on peut le comparer au test global-céphaline du témoin; mais il vaut mieux parler de substitution du sérum d'un témoin à celui du sujet à tester, car on peut alors le comparer au test global-céphaline du sujet à examiner.

— **La préparation des réactifs** est donc la même que celle décrite pour le test global-céphaline.

— Pour l'**exécution** de chaque test sérum-céphaline, il faut disposer au bain-marie une nouvelle série de 7 tubes contenant chacun 0,1 ml. de substrat témoin.

— **Le mélange d'incubation** va donc comporter dans le cas présent :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté témoin dilué au 1/5 ;
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné du malade dilué au 1/10 ;
- 0,3 ml. de suspension de céphaline diluée ;
- 0,3 ml. de solution calcique.

Un opérateur peut alors déclencher le premier chronomètre et pratiquer des prélèvements de 2 minutes en 2 minutes de la 1^{re} à la 13^e minute. Chaque fois 0,1 ml. du mélange et 0,1 ml. de solution calcique sont introduits en même temps dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat dont on note le temps de coagulation.

Nous avons appliqué cette technique dans les cas pathologiques suivants :

- 158 cas d'hémophilie A
- 50 cas d'hémophilie B
- 3 cas d'angiohémophilie A

- 1 cas d'angiohémophile B
- 2 cas d'hémophilie C
- 2 cas de diathèse Hageman
- 1 cas de diathèse Stuart
- 2 cas d'hypoconvertinémie congénitale
- 1 cas d'afibrinémie congénitale
- 1 cas de thrombocytopénie congénitale
- 3 cas de thrombasthénie congénitale
- 6 cas d'anticoagulants spontanément acquis
- 4 cas de traitement par antivitamine K
- 25 cas de cirrhose alcoolique du foie
- 55 cas de cardiopathies congénitales
- 9 cas de polyglobulies
- quelques cas d'affections diverses.

Les résultats trouvés dans ces différentes maladies sont analysés dans ce chapitre.

Il est inutile de consacrer une étude au test sérum-céphaline des témoins, puisqu'un tel test consisterait à substituer le réactif sérique d'un témoin au réactif sérique d'un autre témoin. Pour apprécier un test sérum-céphaline en pathologie, on le comparera donc au test global-céphaline du témoin.

I. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS L'HÉMOPHILIE A

Nous avons pratiqué 177 tests « sérum-céphaline » chez 158 Hémophiles A (observations nos 1 à 158). Les résultats trouvés sont pratiquement normaux, mais les caractéristiques de la distribution des valeurs ne sont pas tout à fait superposables à celles des témoins et méritent de retenir notre attention :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	45" à 155"	110"	85"	80"
3 ^e	13 à 118	105	56	55
5 ^e	10 à 90	80	35	26
7 ^e	9 à 69	60	23	17
9 ^e	9 à 44	35	17	15
11 ^e	9 à 22	13	15	14
13 ^e	10 à 22	12	15	14

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Sa silhouette se rapproche beaucoup de celle des témoins sans lui être exactement superposable.

— Le premier côté et la limite inférieure peuvent être considérés comme identiques.

— Mais si la **limite supérieure** conserve une allure générale assez comparable à celle de l'aire témoin, elle reste cependant située pendant tout son trajet au-dessus de cette dernière. Le **second côté** (22") est un peu plus long que celui de l'aire témoin (18").

— L'étendue des **intervalles** est un peu plus grande que celle des intervalles de confiance témoin, sauf celle du premier qui est un peu plus petite.

— La **surface totale** de l'aire sérique des hémophiles A (54 cm²) est un peu plus grande que celle de l'aire témoin (41 cm²). Les **surfaces partielles** sont donc plus grandes que celles de l'aire témoin, mais elles vont cependant en diminuant considérablement comme le font ces dernières.

Surfaces	Aire sérique des hémophiles A	Aire témoin
—	—	—
Surface totale	54	41
1 ^{re} surface partielle	31	27
2 ^e surface partielle	18	10,5
3 ^e surface partielle	5	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— La **courbe moyenne**, d'allure exponentielle, présente une dénivellation de 70 entre les valeurs de 85" et de 15". Elle est très voisine de la moyenne des témoins, mais elle lui est tout de même légèrement supérieure pendant tout son trajet. Sa pente, un peu plus faible que celle des témoins jusqu'à la 9^e minute, indique un léger ralentissement de la thromboplastinoformation par rapport à cette dernière. Elle est entièrement comprise dans l'aire témoin.

— La **courbe médiane** est toujours située au-dessous de la moyenne. Les 2 courbes se rapprochent beaucoup sans jamais se confondre, sauf à la 5^e et à la 7^e minute où leur écart est assez important. L'asymétrie de la distribution est donc variable mais persiste à toutes les minutes d'incubation.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR LEUR AIRE.

La distribution des valeurs est toujours **asymétrique**. Elle est assimilable à une distribution théorique logarithmique à toutes les minutes d'incubation. A la 11^e minute, l'histogramme montre qu'elle n'est pas tout à fait assimilable à une distribution normale de Gauss. Mais cette distribution reste **homogène** : elle est simplement un peu plus étalée du côté des temps longs que ne l'était la distribution des valeurs des témoins.

4° POSITION DES VALEURS PAR RAPPORT À L'AIRE TÉMOIN.

Nous envisagerons successivement la position des points représentatifs des valeurs et la position des courbes :

— La **position des points** considérés globalement, montre que 6 % des valeurs sont situées au-dessus de la limite supérieure de l'aire témoin corri-

gée avec un coefficient de sécurité de 95 %. Le pourcentage des points extérieurs à l'aire est nul jusqu'à la 3^e minute, atteint son maximum de 11 % à la 5^e et à la 7^e minute, puis diminue pour retomber à 2 % à la onzième minute.

Minute d'incubation	Points en dehors de l'aire témoin	
	Sécurité 95 %	Sécurité 99 %
1 ^{re}	0 %	0 %
3 ^e	6 %	0 %
5 ^e	11 %	2 %
7 ^e	11 %	7 %
9 ^e	7 %	6 %
11 ^e	2 %	0 %

Si l'on tient compte de l'aire témoin calculée avec coefficient de sécurité à 99 %, il n'y a plus que 2 % des valeurs extérieures à l'aire témoin, et il n'y en a plus aucune à la onzième minute.

— La position des courbes est la suivante :

- 1) 89 % des courbes sont entièrement situées sur l'aire témoin ;
- 2) aucune courbe n'est entièrement située en dehors de l'aire témoin ;
- 3) 11 % des courbes s'échappent temporairement de l'aire témoin ; mais la majeure partie (9 %) reviennent sur cette aire avant la 11^e minute, et celles qui ne réintègrent pas cette aire (2 %) sont en tous cas comprises sur l'aire de sécurité 99 % à la 11^e minute.

CONCLUSIONS

Le test « sérum-céphaline » des hémophiles A indique dans tous les cas qu'une quantité normale de thromboplastine est formée à la onzième minute ; mais dans 11 % des cas, la formation de la thromboplastine est un peu moins rapide que celle des témoins.

II. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS L'HÉMOPHILIE B

Nous avons pratiqué 80 tests sériques chez 50 hémophiles B (observations n^{os} 159 à 208). Les données inscrites sur le tableau suivant sont assez différentes de celles des témoins et méritent d'être analysées.

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalle	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	52 à 150	98	83	75
3 ^e	28 à 135	107	69	67
5 ^e	20 à 120	100	61	59
7 ^e	18 à 115	97	53	47
9 ^e	15 à 110	95	48	42
11 ^e	15 à 110	95	42	36
13 ^e	15 à 105	90	39	34

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Nous étudierons successivement ses limites et sa surface; remarquons d'emblée (fig. 23) que l'aire « sérum-céphaline » et l'aire « global-céphaline » des hémophiles B sont comparables.

— **La limite inférieure** qui présente une dénivellation de 37 entre les valeurs de 52" et de 15" et le **second côté de l'aire** (90") sont tout à fait comparables aux limites correspondantes trouvées pour le test global-céphaline des hémophiles B.

— **Le premier côté** (98") est un peu plus court que celui de l'aire « global-céphaline » (121"), si bien que la **limite supérieure** (présentant une dénivellation de 45 entre les valeurs extrêmes de 150" et de 105") est située au départ légèrement au-dessous de celle du test global-céphaline, mais la rejoint dès la 7^e minute.

— **Les intervalles** étant moins importants que ceux trouvés pour le test global de la 1^{re} à la 5^e minute, puis équivalents à partir de la 5^e minute, ne décroissent presque pas au cours des minutes d'incubation.

— **La surface totale**, de 88 cm², est légèrement inférieure à celle de l'aire globale des hémophiles B, et elle est le double de celle des témoins; on compte 33 cm² communs avec l'aire témoin et 55 cm² indépendants de cette aire.

— **Les surfaces partielles** ne décroissent pratiquement pas, à la différence de celles des témoins; elles sont donc comparables à celles du test global des hémophiles B :

Hémophiles B

Aire sérique Aire globale Témoins

Surface Totale	88	93	41
1 ^{re} surface partielle	30	32,5	27
2 ^e surface partielle	29,5	30,5	10,5
3 ^e surface partielle	28,5	29	3,5

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

La courbe des valeurs moyennes et celle des valeurs médianes seront successivement décrites (fig. 23).

— **La courbe moyenne**, entre la valeur de 83" et celle de 39", présente une **dénivellation** de 44, légèrement inférieure à celle de la moyenne du test global des hémophiles B (49). Elle reste, sur tout son parcours, légèrement inférieure à cette courbe, avec un décalage de 9 à l'origine et de 4 seulement à la terminaison; sa **pente**, un peu plus faible jusqu'à la 5^e minute, est ensuite du même ordre; elle est très supérieure à la moyenne des témoins, et se trouve comprise dans l'aire témoin jusqu'à la 5^e minute où elle s'en dégage nettement; elle est située plus près de la limite inférieure que de la limite supérieure de l'aire sérique des hémophiles B.

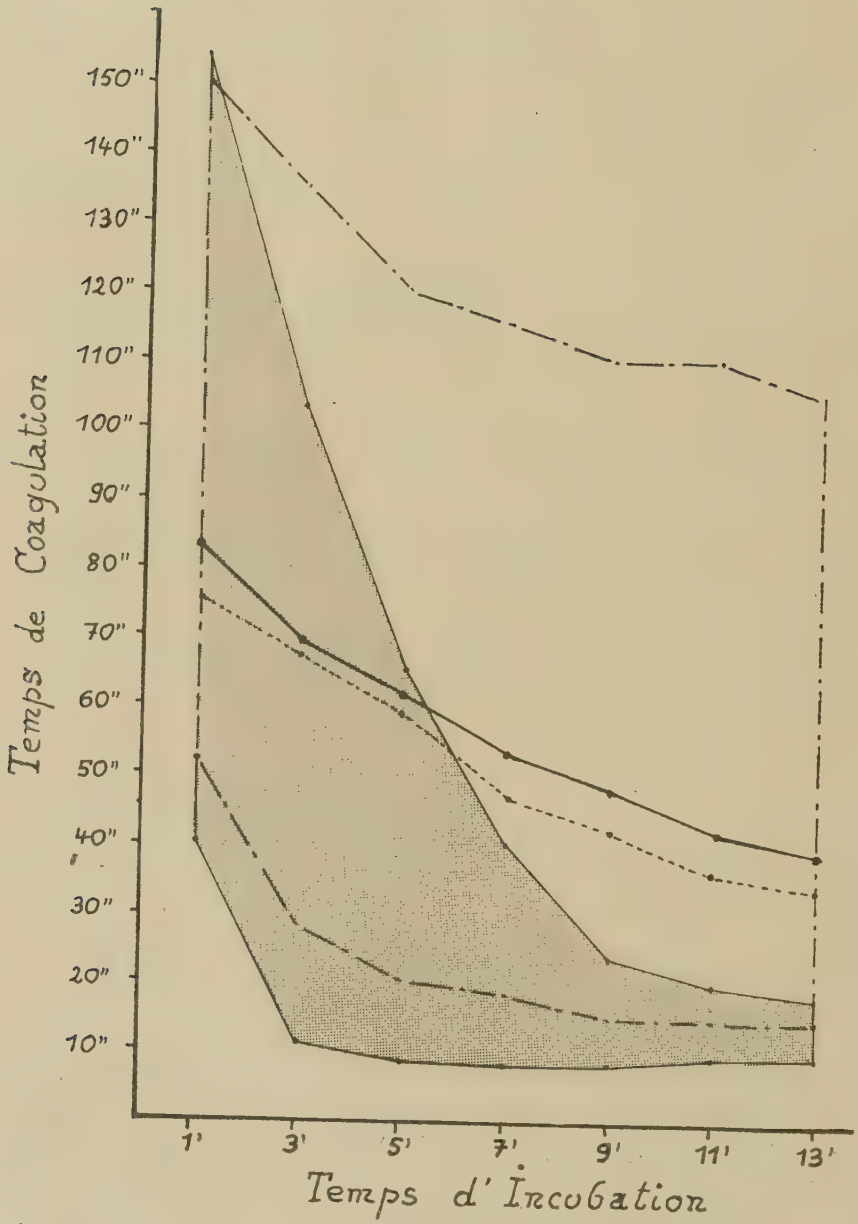


Fig. 23. — Test Sérum-céphaline dans 50 cas d'hémophilie B

Aire de dispersion.
 — Moyenne.
 - - - Médiane.

— La **courbe médiane** relie la valeur de 75" à celle de 34" avec une **dénivellation** de 41. Elle suit un trajet légèrement inférieur à celui de la courbe moyenne, avec un décalage de 8 à l'origine, moins important aux 3^e et 5^e minutes, puis à nouveau marqué de la 7^e minute à la terminaison où il est de 5, prouvant l'asymétrie de la distribution à toutes les limites d'incubation. Sa **pente** est du même ordre que celle de la moyenne, elle sort comme elle de l'aire témoin à la 5^e minute et se trouve encore plus près de la limite inférieure de l'aire de dispersion des hémophiles B que ne l'est la moyenne.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE SÉRIQUE DES HÉMO- PHILES B.

— La **distribution est asymétrique**, légèrement jusqu'à la 5^e minute, beaucoup plus nettement de la 5^e à la 13^e minute; on note une condensation des valeurs 2 fois plus forte dans la surface inférieure à la médiane que dans la surface deux fois plus étendue, qui lui est supérieure; le décalage inférieur de la médiane par rapport à la moyenne prouve qu'il y a plus de valeurs au-dessous de la moyenne, du côté des temps courts, qu'au-dessus d'elle du côté des temps longs.

— La **distribution n'est pas homogène**, surtout à la 11^e minute où l'on peut retrouver les 4 échantillons d'hémophiles B signalés dans l'analyse des tests globaux.

4° DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRE TÉMOIN.

Nous étudierons successivement la position des points et celle des courbes.

— La **position des points**, considérés globalement, est la suivante :

- 46 % des points sont sur la surface de 33 cm² commune avec l'aire témoin ;
- 54 % des points se trouvent sur la surface de 55 cm² indépendante de l'aire témoin.

La proportion des points extérieurs à l'aire témoin est donc un peu plus faible pour le test sérum-céphaline des hémophiles B (46 %) que pour le test global-céphaline des mêmes malades (42 %).

En réalité, cette proportion varie suivant les minutes d'incubation puisqu'aucun point n'échappe à l'aire témoin à la 1^{re} minute alors que 93 % des points lui sont extérieurs à la 11^e minute.

Minutes d'incubation	Points en dehors de l'aire témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0 %	3 %
3 ^e	8 %	23 %
5 ^e	39 %	51 %
7 ^e	59 %	67 %
9 ^e	84 %	83 %
11 ^e	93 %	92 %

A chaque minute le pourcentage des valeurs extérieures à l'aire témoin est donc un peu plus faible pour le test sérique que pour le test global des hémophiles B.

— La position des courbes est la suivante :

- 7 % des courbes sont entièrement situées sur l'aire témoin ;
- aucune courbe n'est située entièrement en dehors de l'aire témoin ;
- 93 % des courbes sont partiellement situées sur l'aire témoin et s'en échappent définitivement à un moment donné :

8 % le font à la 3^e minute
 31 % le font à la 5^e minute
 20 % le font à la 7^e minute
 25 % le font à la 9^e minute
 9 % le font à la 11^e minute

La proportion des courbes qui ont échappé à l'aire témoin va donc croissant de la 1^e à la 13^e minute; elle est à chaque minute la même que celle des points situés à l'extérieur de l'aire (voir tableau précédent).

Minutes d'incubation	Courbes échappées de l'aire Témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0 %	3 %
3 ^e	8 %	23 %
5 ^e	39 %	51 %
7 ^e	59 %	67 %
9 ^e	84 %	83 %
11 ^e	93 %	92 %

Ainsi, on note quelques différences entre le test sérique et le test global des B pour ce qui est de la position des courbes, puisqu'on ne retrouve pas dans le test sérique de courbes entièrement extérieures à l'aire comme dans le test global; par contre, le pourcentage des courbes situées entièrement sur l'aire est presque le même dans les deux tests; mais nous devons remarquer qu'en aucun cas il n'y a eu concordance entre une courbe globale normale et une courbe sérique normale chez un même hémophile B, si bien qu'à chaque courbe globale normale correspondait une courbe sérique pathologique, et vice-versa.

CONCLUSIONS

80 tests « sérum-céphaline » pratiqués dans 50 cas d'hémophilie B ont été trouvés perturbés dans 93 % des examens effectués. Cette proportion est sensiblement la même que celle trouvée pour les tests « global-céphaline ».

III. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALIQUE DANS LES AUTRES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES CONGÉNITALES

1° ANGIOHÉMOPHILIE A.

Nous avons pratiqué 5 tests « sérum-céphaline » dans les 3 cas d'angio-hémophilie A que nous avons observés : les 5 tests sont normaux ; les courbes représentatives sont toutes comprises dans l'aire témoin et comparables à la courbe moyenne des témoins :

N° 209 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	130	50	45	35	13	11	12
2 ^e test :	100	78	33	15	10	9	9
N° 210 :							
1 ^{er} test :	111	69	50	33	24	14	14
2 ^e test :	85	52	31	25	19	14	14
N° 211 :	58	48	31	22	14	14	15
Moyenne des Témoins :	79	51,5	28,5	18	14,5	13,8	13,4

En conséquence, on peut estimer que le **test sérique est normal dans l'angiohémophilie A.**

2° ANGIOHÉMOPHILIE B.

Dans le seul cas observé (n° 212), 2 tests ont été pratiqués ; le premier peut être considéré comme normal car la courbe correspondante est entièrement comprise dans l'aire témoin, mais cette courbe est supérieure à la courbe moyenne des témoins et le test global correspondant est perturbé ; le second test est un peu perturbé puisque la courbe représentative, nettement supérieure à la courbe moyenne des témoins sort de l'aire témoin à la onzième minute, comme le faisait la courbe du test global correspondant.

N° 212 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	82	62	50	38	18	18	16
2 ^e test :	53	35	24	22	21	22	22
Moyenne des Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

En conséquence, on peut conclure à **un petit trouble du test sérique dans ce cas d'angiohémophilie B.**

3° HÉMOPHILIE C.

Plusieurs tests ont été pratiqués dans les 2 cas de diathèse de Rosenthal (observations nos 213 et 214).

— Dans l'observation n° 213, 3 tests ont été exécutés; les courbes du premier et du troisième test sont supérieures à la courbe moyenne des témoins, mais entièrement comprise dans l'aire témoin; seule la courbe du 2° test s'échappe de l'aire témoin à la 7^e minute; elle diffère surtout de la courbe moyenne des témoins par une pente bien moins forte de la 1^{re} à la 5^e minute. La courbe moyenne des 3 tests, malgré sa faible pente au départ reste incluse dans l'aire témoin.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
1 ^{er} test :	62	59	40	26	17	16	16
2 ^e test :	79	70	55	51	47	27	20
3 ^e test :	76	57	43	35	22	17	16
Moyenne :	72	62	46	37	29	20	17

— Dans l'observation n° 214, six tests ont été pratiqués; 5 des courbes représentatives sont superposables à la courbe moyenne des témoins, une seule lui est nettement supérieure, mais entièrement comprise dans l'aire des témoins comme les précédentes, la courbe moyenne des 6 tests se confond avec la moyenne des témoins.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	80	65	51	29	22	19	18
Temps inférieurs :	61	35	17	13	11	10	11
Temps moyens :	73	56	35	21	15	14	14

En conclusion, tous les tests sériques exécutés dans les 2 cas d'hémophilie C peuvent être considérés comme normaux comme les tests plasmatiques; toutefois 2 courbes sur 8 sont à la limite supérieure de l'aire témoin.

4° DIATHÈSE HAGEMAN.

Nous avons pratiqué 5 tests sériques dans l'observation 215 et 3 tests dans l'observation 216.

— Dans l'observation n° 215 (Ghislaine), seule la courbe représentative du 5^e test est entièrement comprise dans l'aire témoin et très voisine de la courbe moyenne des témoins : les courbes des 4 premiers tests échappent à l'aire témoin, la première dès la première minute, les 3 autres dès la cinquième minute. La courbe moyenne de ces 5 tests, nettement située au-dessus de la courbe moyenne des témoins, s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute; elle est située au-dessus de la courbe moyenne des hémophiles B, mais lui ressemble par sa pente d'ensemble et sa dénivellation (52).

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Temps supérieurs :	165	150	135	120	120	120	120
Temps inférieurs :	78	64	62	40	24	17	14
Temps moyen :	108	97	89	79	71	63	56

— Dans l'observation n° 216 (Eliette), les courbes représentatives des 3 tests sont nettement supérieures à la courbe moyenne des témoins, mais tandis que celle du 1^{er} test reste comprise dans l'aire témoin pendant tout son trajet, celle du 2^e test s'échappe de l'aire témoin à la 5^e minute, et celle du 3^e test à la 7^e minute. La courbe moyenne des 3 tests est nettement supérieure à la courbe moyenne des témoins et s'échappe de l'aire témoin à la 7^e minute; sa dénivellation est de 78; elle est située au-dessus de la courbe moyenne des tests sériques des hémophiles B au début de son trajet, puis la croise à la 5^e minute, pour prendre une pente comparable à celle des témoins.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Temps supérieurs :	149	81	80	51	61	63	59
Temps inférieurs :	82	55	14	15	14	15	15
Temps moyens :	109	71	53	47	37	33	31

On peut donc conclure qu'en moyenne les tests sériques sont perturbés dans la diathèse Hageman, mais moins que les tests globaux correspondants : on ne retrouve pas la courbe en S décrite pour les tests globaux, la pente des courbes sériques étant plus régulière que celle des tests globaux et ressemblant plutôt à celle des courbes sériques des hémophiles B.

5° DIATHÈSE STUART.

— Dans l'observation n° 217, le seul test sérique effectué est représenté par une courbe qui reste inférieure à la courbe moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, puis croise cette courbe et se relève pour s'échapper de l'aire témoin à la 11^e minute. Elle est donc cupuliforme comme celle du test global correspondant, alors que la courbe plasmatique est normale.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Observation n° 217 :	74	50	20	15	21	29	31
Moyenne des témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

6° HYPOCONVERTINÉMIE CONGÉNITALE.

Les tests sériques effectués dans les 2 observations 218 et 219 sont normaux et les courbes comparables aux courbes moyennes des témoins :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
N° 218 :	84	49	35	23	17	15	15
N° 219 :	54	22	14	15	15	16	16

7° HYPOACCÉLERINÉMIE CONGÉNITALE.

Le test sérique est donné comme normal dans le cas publiés; nous n'en avons pas de cas personnel.

8° HYPOPROTHROMBINÉMIE CONGÉNITALE:

Le test sérique y est également normal; nous n'en apportons pas de cas personnel.

9° AFIBRINÉMIE CONGÉNITALE.

Dans l'observation 220, nous avons un test « sérum-céphaline » normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 220 :	80	60	42	21	16	15	15

10° THROMBOCYTOPÉNIE CONGÉNITALE.

Dans l'observation n° 221, le test sérique était normal :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 221 :	60	11	11	12	12	12	13

11° THROMBASTHÉNIE CONGÉNITALE.

Le test « sérum-céphaline » a été trouvé normal dans les 2 observations de M. REVOL où il a été pratiqué :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
N° 222 :	72	27	11	12	14	15	16
N° 223 :	111	85	29	13	14	13	13

CONCLUSIONS

Ainsi le test « sérum-céphaline » apparaît normal dans les diathèses plaquettaires (thrombopénie et thrombasthénie) et dans des diathèses plasmatiques telles que l'hypoprothrombinémie, l'hypoconvertinémie, l'hypoaccélé-
rinémie, l'angiohémophilie A, l'hémophilie C et l'afibrinémie congénitale.

Le test sérique est perturbé dans la diathèse Hageman, mais moins que le test global correspondant. On le trouve perturbé dans l'angiohémophilie B comme il l'est dans l'hémophilie B. Dans la diathèse Stuart, le trouble consiste en une dégradation trop rapide de la thromboplastine formée.

IV. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS LES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES ACQUISES AVEC ANTICOAGULANT SPONTANÉ

Nous rapportons les résultats des T.G.T. « sérum-céphaline » pratiqués dans 3 cas de diathèse acquise avec antithromboplastinogène (observations n^{os} 225, 226, 227), dans un cas d'héparinémie provoquée (obs. n^o 228) et dans 3 cas de diathèse acquise avec antithrombine (obs. n^{os} 229, 230, 231).

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBOPLASTINOGENES.

Les résultats des tests sériques effectués dans nos 3 cas d'antithromboplastinogènes sont les suivants :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation n ^o 225 :	57	56	55	54	52	53	53
Observation n ^o 226 :	95	15	11	9	12	12	12
Observation n ^o 227 :	157	127	117	115	102	95	90
Moyenne des Témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— **dans l'observation n^o 225**, la courbe représentative du test sérique est une droite absolument dépourvue de pente ; dès la 3^e minute elle devient nettement supérieure à la moyenne des témoins ; elle sort de l'aire témoin à la 7^e minute. L'anticoagulant, qui se manifestait déjà dans le test global et le test plasmatique, inhibe également le test sérique mais plus précocement encore.

— **dans l'observation n^o 226**, la courbe située au-dessus de la moyenne des témoins à la 1^{re} minute, devient par la suite inférieure à cette courbe ; elle est entièrement comprise dans l'aire témoin. L'anticoagulant qui troublait les tests global et plasmatique correspondants ne se manifeste donc pas au niveau du test sérique.

— **dans l'observation n^o 227**, la courbe est nettement située dans tout son trajet au-dessus de la moyenne des témoins ; elle est entièrement comprise en dehors de l'aire témoin. La thromboplastinoformation est inhibée dès la 3^e minute. Nous sommes en présence d'un anticoagulant puissant puisqu'il troublait fortement déjà le test global et le test plasmatique.

Dans les observations n^{os} 225 et 227, l'inhibition de la thromboplastinoformation se manifeste donc dans l'exécution du test sérique comme dans celle du test global et du test plasmatique. Dans l'observation n^o 226, le test sérique a été trouvé normal alors que le test global et le test plasmatique sont perturbés.

OBSERVATIONS D'ANTITHROMBINE.

Les résultats trouvés dans 1 cas d'héparinémie expérimentale (obs. n° 228) et dans 3 cas d'antithrombine du type de l'héparine (obs. n°s 229, 230, 231) sont les suivants :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation n° 228 :	120	77	16	17	19	22	—
Observation n° 229 :	25	12,5	13	14	20	20	
Observation n° 230 :	80	28	14	14	14	14	
Observation n° 231 :	94	79	53	25	14	13	
Moyenne des témoins :	79	51,5	29,5	18	14,5	13,8	13,4

— dans l'observation n° 228, le test sérique exécuté 20 minutes après une injection intraveineuse de 25 mg d'héparine chez un sujet normal, a été trouvé faiblement perturbé : la courbe représentative du test sort légèrement de l'aire témoin en fin d'incubation, et son allure rappelle celle des courbes décrites dans un déficit léger en facteur Stuart.

— dans les observations n°s 229, 230 et 231, les courbes sont normales, l'anticoagulant n'étant pas assez puissant pour perturber le test sérique, de même qu'il n'avait pu troubler ni le test global, ni le test plasmatique.

CONCLUSIONS

Nous avons trouvé le test sérum-céphaline perturbé dans 2 cas d'antithromboplastinogènes sur les 3 que nous avons observés. Il s'est avéré légèrement perturbé dans le cas d'héparinémie expérimentale et s'est révélé normal dans nos observations d'antithrombine de type de l'héparine.

V. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE CHEZ LES MALADES TRAITÉS PAR LES ANTIVITAMINES K

Nous avons recherché dans quelle mesure les antivitamines K absorbées par des sujets normaux (observations n°s 232 et 233) ou par des malades (observations n°s 234 et 235) influençaient le test « sérum-céphaline ».

DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Nous rapporterons d'abord les résultats des tests sériques pratiqués chez deux sujets ayant reçu, par voie orale, du L.M.96 :

— dans l'observation n° 232, le sujet a reçu de l'antivitamine K en deux périodes successives séparées par un intervalle de 10 jours.

• dans la première expérience, une dose totale de 360 mg. a été donnée en 18 jours.

Date	Dose en mg	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
48 h. après arrêt :	360	13 %	83	69	50	26	18	17	19

La courbe représentative du test sérique exécuté 48 heures après l'arrêt de la médication, alors que le taux de prothrombine est de 13 %, est légèrement supérieure à la courbe moyenne des témoins ; mais elle est entièrement comprise dans l'aire témoin et peut être considérée comme normale. Il en était de même pour la courbe globale correspondante.

• la **seconde expérience** a duré 15 jours et la dose totale absorbée a été de 230 mg. Des tests sériques ont été effectués à diverses reprises :

Date	Dose en mg	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 9 ^e jour :	200	21 %	67	46	19	13	13	14	13
au 10 ^e jour :	210	21 %	69	64	57	38	19	14	14
au 11 ^e jour :	215	15 %	79	77	72	71	62	51	38
au 16 ^e jour :	230	18 %	54	28	19	22	25	25	27

(24 h. après arrêt)

— au 9^e jour, après une dose totale de 200 mg. et un taux de prothrombine de 21 %, le test sérique est trouvé parfaitement normal, comme l'était le test global.

— au 10^e jour, après une dose totale de 210 mg., alors que le taux de prothrombine est toujours de 21 %, la courbe sérique est entièrement située sur l'aire des témoins, mais elle est un peu ralentie par rapport à la courbe moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, puis semblable à elle jusqu'à la fin de l'incubation.

— au 11^e jour, après une dose totale de 215 mg., et pour un taux de prothrombine de 15 %, la courbe sérique est située au-dessus de la moyenne des témoins à partir de la 3^e minute et sort de l'aire témoin à la 5^e. Elle est superposable à la courbe du test global correspondant.

— au 16^e jour, 24 heures après l'arrêt de la médication et pour un taux de prothrombine de 18 %, la courbe sérique est située au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 5^e minute, puis au-dessus d'elle de la 7^e à la 13^e minute. Elle sort de l'aire témoin à la 9^e minute. Comme la courbe globale correspondante, elle est comparable aux courbes décrites dans la thèse Stuart.

— dans l'observation n° 233, le sujet a reçu une dose totale de 220 mg. en 14 jours :

Date	Dose en mg	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
au 6 ^e jour :	180	28 %	68	48	34	24	17	15	13
au 7 ^e jour :	185	26 %	58	23	11	12	13	14	14
au 9 ^e jour :	195	15 %	72	32	25	23	23	23	23
au 14 ^e jour :	220	33 %	48	16	12	14	19	19	20

(24 h. après arrêt)

— au 6^e jour, pour une dose totale de 180 mg. et un taux de prothrombine de 28 %, la courbe représentative du test sérique est normale, comme la courbe globale correspondante.

— au 7^e jour, pour une dose totale de 185 mg., et un taux de prothrombine de 26 %, la courbe représentative du test sérique est strictement normale alors que celle du test global correspondant commençait déjà à être pathologique.

— au 9^e jour, pour une dose totale de 195 mg., et un taux de prothrombine de 15 %, la courbe sérique devient supérieure à la courbe témoin à la 7^e minute et s'échappe de l'aire de dispersion corrigée à la 11^e minute. Elle est cependant un peu moins anormale que celle du test global correspondant.

— au 14^e jour, 24 heures après l'arrêt de la médication, alors que le taux de prothrombine est de 33 %, on trouve une courbe sérique située au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, puis supérieure à celle-ci de la 9^e minute à la fin de l'incubation. Elle est entièrement située sur l'aire témoin jusqu'à la onzième minute, mais s'échappe légèrement de celle-ci à la 13^e. Comme la courbe globale, elle ressemble aux courbes décrites dans les déficits légers en facteur Stuart.

OBSERVATIONS DE TRAITEMENTS AU LONG COURS.

Chez les malades soumis à des traitements anticoagulants au long cours et surveillés par nous au laboratoire (observations n^{os} 234 et 235), des tests sériques ont été exécutés à diverses reprises. Les résultats trouvés méritent d'être analysés.

— dans l'observation n^o 234, nous avons eu l'occasion de pratiquer plusieurs tests sériques en diverses occasions :

Date	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 an d'éthyl dicoumarol :	35 %	70	34	19	19	21	21	
après 2 ans de coumarine :	11 %	82	83	81	80	80	73	55
48 heures après arrêt :	60 %	95	73	60	34	15	17	13
12 mois après reprise	32 %	88	38	18	16	20	21	26
14 mois après reprise	23 %	69	54	45	36	29	26	26

— Après 1 an de traitement continu au dicoumarinyl-acétate d'éthyle, le taux de prothrombine est trouvé à 35 % et la courbe du test sérique est inférieure à la courbe moyenne témoin jusqu'à la 7^e minute, puis légèrement supérieure à cette courbe dans la suite de son trajet. Elle s'échappe légèrement de l'aire de dispersion corrigée à la 9^e minute. Son allure générale est comparable à celle de la courbe globale correspondante, c'est-à-dire qu'elle rappelle celle d'un déficit en facteur Stuart.

— Puis la malade prend de la **Coumarine** sans interruption pendant 2 ans. Un jour où son taux de prothrombine est de 11 %, nous lui trouvons une courbe sérique largement située au-dessus de la moyenne des témoins et sortant de l'aire témoin à la 5^e minute. Comme la courbe globale correspondante, elle ressemble aux courbes décrites dans les déficits marqués en facteur B.

— Un nouveau test sérique est pratiqué 48 heures après l'arrêt de toute médication; sa courbe est alors entièrement comprise dans l'aire témoin quoique un peu ralentie au début de l'incubation.

— Le traitement par la Coumarine est repris pendant un an; un jour où le taux de prothrombine est de 32 %, nous trouvons une courbe sérique comparable à celle d'un déficit en facteur Stuart, c'est-à-dire marquant une dépression à sa partie moyenne et sortant de l'aire témoin à la 11^e minute.

— Quelques semaines plus tard, le taux de prothrombine est de 23 % ; la courbe sérique s'échappe de l'aire témoin à la 9^e minute et rappelle, comme la courbe globale correspondante, les courbes trouvées dans les déficits légers en facteur B.

— Dans l'observation n° 235, nous avons pu suivre le retentissement d'un traitement continu par la Phényl-indane-dione sur le test « sérum-céphalique » que nous avons pratiqué à 2 reprises :

Date	Prothrombine	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
après 1 an de Pindione :	37 %	98	69	37	28	26	29	29
après 2 ans de Pindione :	25 %	77	69	49	35	26	24	24

— au bout d'un an de traitement, le taux de prothrombine est de 37 % ; la courbe sérique est supérieure en tous ses points à la moyenne des témoins et s'échappe de leur aire de dispersion à la 9^e minute.

— après 2 ans de traitement, le taux de prothrombine est de 25 % ; la courbe sérique est supérieure à la moyenne des témoins dès la 3^e minute et sort de l'aire de dispersion corrigée à la 9^e minute.

Dans les 2 cas, le test sérique est perturbé comme l'était le test global ; l'allure des courbes rappelle celle des déficits légers en facteur B.

CONCLUSIONS

Les antivitamines K entraînent une perturbation du test sérique, comparable à celle qu'elles apportaient au test global ; ce trouble se produit à la fin de la première décade du traitement et cessent 24 à 48 heures après son arrêt. Ce trouble consiste d'abord en un trouble d'activation de la thromboplastine intrinsèque, comme on le voit dans la diathèse Stuart, puis en un trouble de la vitesse de formation de la thromboplastine avec insuffisance de la thromboplastine formée, comme on le voit dans l'hémophilie B. A l'arrêt de la médication le déficit en facteur B semble disparaître avant le déficit en facteur Stuart.

VI. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

Les résultats fournis par l'étude de 30 tests de génération « sérum-céphaline » dans nos 25 cas de cirrhose (observations n^{os} 236 à 260) montrent que les temps trouvés débordent largement hors des limites de l'aire témoin :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Méyenne	Médiane
1 ^{re}	45 à 160	115	72	72
3 ^e	21 à 109	88	59	59
5 ^e	12 à 86	74	44	34
7 ^e	9 à 75	64	35	24
9 ^e	9 à 68	59	29	20
11 ^e	9 à 64	55	26	18
13 ^e	9 à 59	50	24	19

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

L'aire « sérum-céphaline » des cirrhoses est très voisine de l'aire « global-céphaline » par sa silhouette et par sa surface (fig. 24).

— **La limite inférieure et le premier côté** sont comparables.

— **La limite supérieure** a la même origine dans les 2 cas, mais par la suite celle de l'aire sérique est située au-dessous de celle de l'aire globale et le décalage qui sépare ces 2 limites devient assez sensible à leur terminaison (différence de 11); **le second côté** de l'aire sérique est donc un peu plus court (50") que celui de l'aire globale (61").

— **Les intervalles** à l'intérieur de l'aire sérique sont un peu plus courts que les intervalles de l'aire globale.

— **La surface totale** (71 cm²) est un peu plus petite que celle de l'aire globale (77 cm²), mais elle est largement plus grande que celle des témoins. Si on la superpose à l'aire témoin, on voit que 38 cm² sont communs avec cette aire et que 33 cm² en sont indépendants.

— **Les surfaces partielles** ne diminuent pas dans la même proportion que celles des témoins.

Cirrhoses

	Aire sérique	Aire globale	Témoins
Surface totale	71	77	41
1 ^{re} surface partielle	32	33	27
2 ^e surface partielle	22	24	10,5
3 ^e surface partielle	17	20	3,5

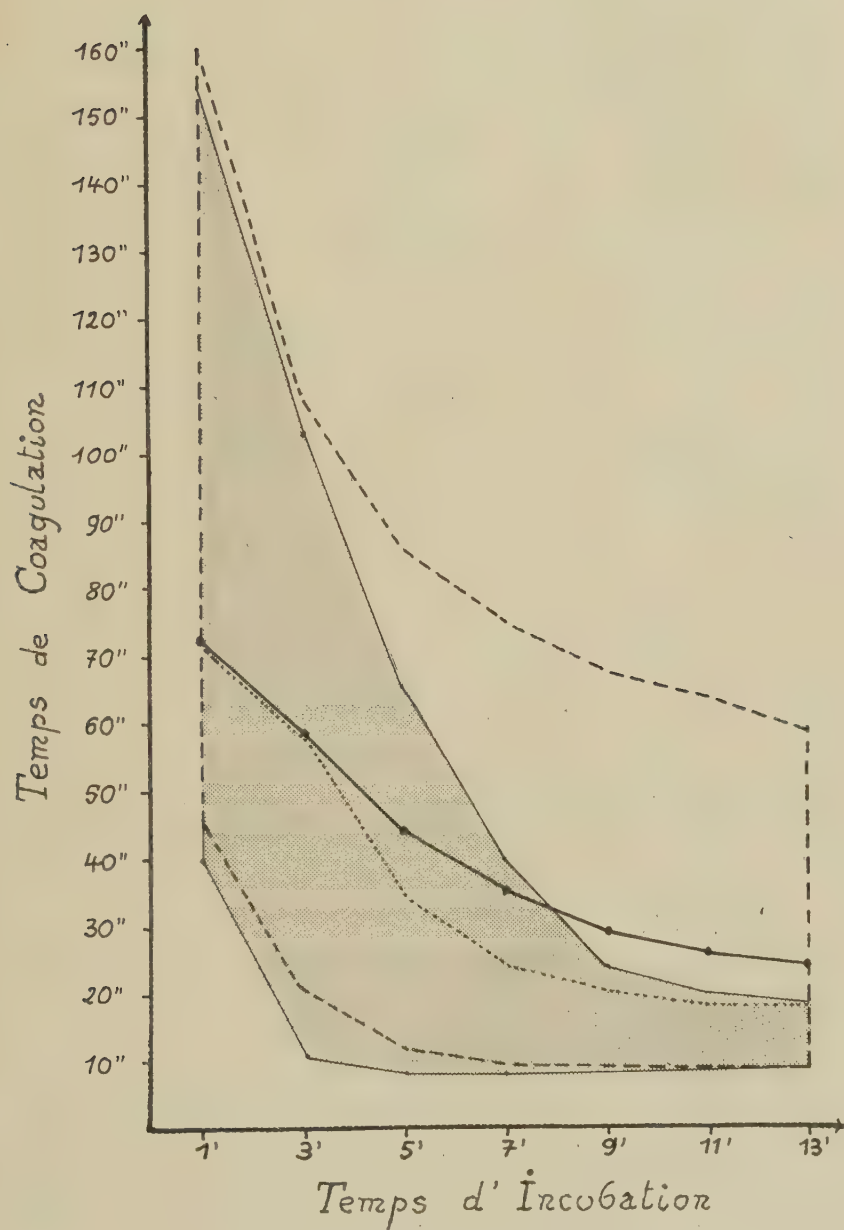


Fig. 24. — Test Sérum-céphaline dans 25 cas de cirrhose alcoolique du Foie.

Aire de dispersion.
 — Moyenne.
 Médiane.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est donnée par les courbes moyenne et médiane (fig. 24).

— **La courbe moyenne** présente, entre les valeurs extrêmes de 72" et de 24" une **dénivellation de 48**, inférieure à celle de la moyenne des tests globaux de ces mêmes cirrhoses (53). Elle suit un trajet très proche de cette courbe qu'elle croise à plusieurs reprises ; elle se termine au même niveau que cette dernière (24") après avoir subi les mêmes variations de **pente**. Elle est située au-dessus de la moyenne des témoins dès la 3^e minute et sort de l'aire témoin à la 9^e minute. Elle est plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de son aire de dispersion.

— **La courbe médiane** franchit une dénivellation de 53 entre les valeurs extrêmes de 72" et de 19". Son trajet est comparable à celui de la moyenne entre la 1^{re} et la 3^e minute, puis elle s'en écarte ensuite notablement de façon à lui devenir inférieure ; le décalage entre les 2 courbes est encore de 5 à leur terminaison. La distribution des valeurs autour de la moyenne est donc très asymétrique à partir de la 5^e minute d'incubation. A la différence de la moyenne, elle est entièrement comprise dans l'aire témoin. Elle est beaucoup plus près située de la limite inférieure que de la limite supérieure de son aire de dispersion.

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRE DES CIRRHOSSES.

— **La distribution est asymétrique** à toutes les minutes d'incubation, légèrement de la 1^{re} à la 5^e minute, beaucoup plus nettement entre la 5^e et la 13^e. La condensation des valeurs est 3 fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane (1/4 de la surface totale) que dans la zone qui lui est supérieure (3/4 de la surface totale). Il y a beaucoup plus de points au-dessous (63 %) qu'au-dessus de la moyenne (37 %).

— **La distribution n'est pas homogène**, car il existe 2 échantillons de valeurs à partir de la 5^e minute. Un **histogramme** pratiqué à la 11^e minute confirme la présence de 4 échantillons identiques à ceux mis en évidence par le test global :

- 60 % des valeurs sont sur l'aire témoin, donc normales ;
- 40 % des valeurs sont situées en dehors de l'aire témoin et se répartissent elles-mêmes en 3 échantillons.

4° DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRE TÉMOIN.

— **La Position des points** considérés **dans leur ensemble** est la suivante :

- 73 % des points sont sur la surface de 38 cm² commune avec l'aire témoin ;

- 27 % occupent la surface de 33 cm² indépendante de l'aire témoin.

La proportion des points extérieurs à l'aire est donc un peu plus grande pour le test sérum-céphaline (27 %) que pour le test global-céphaline (22 %), mais il faut reconnaître que les 2 chiffres sont très voisins, compte tenu de l'erreur introduite par le petit nombre de cas examinés.

— **A chaque minute d'incubation**, les pourcentages des valeurs sortant de l'aire sont les suivants :

Minute d'incubation	Points en dehors de l'aire Témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0 %	4 %
3 ^e	4 %	4 %
5 ^e	25 %	19 %
7 ^e	32 %	22 %
9 ^e	40 %	26 %
11 ^e	40 %	40 %

Ainsi les valeurs sorties de l'aire témoin sont plus nombreuses avec le test sérique qu'avec le test global jusqu'à la 11^e minute où le pourcentage est le même pour les 2 catégories de tests.

— **La Position des courbes** par rapport à l'aire témoin est la suivante :

- 60 % des courbes sont entièrement situées sur l'aire témoin, donc normales ;
- aucune courbe n'est entièrement située en dehors de l'aire témoin ;
- 40 % des courbes sont partielement situées sur l'aire témoin ; sur cette aire au début de leur trajet elles vont l'abandonner à un temps donné de l'incubation :

4 % le font à la 3^e minute
 21 % le font à la 5^e minute
 7 % le font à la 7^e minute
 8 % le font à la 9^e minute

Ainsi, à chaque minute d'incubation, le pourcentage de courbes échappées de l'aire témoin est le même que le pourcentage de points situés en dehors de l'aire témoin. Cette situation est adoptée dans le test-sérique à un moment d'incubation plus précoce que dans le test global :

Minutes d'incubation	Courbes échappées de l'aire témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0 %	4 %
3 ^e	4 %	4 %
5 ^e	25 %	19 %
7 ^e	32 %	22 %
9 ^e	40 %	26 %
11 ^e	40 %	40 %

CONCLUSIONS

Étudié dans 25 cas de cirrhose alcoolique, le test « sérum-céphaline » a été trouvé perturbé dans 40 % des tests comme le test « global-céphaline ».

VII. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Les résultats des tests « sérum-céphaline » effectués dans 55 cas de cardiopathies congénitales (obs. n^{os} 261 à 315) sont les suivants :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	40 à 140	100	75	75
3 ^e	13 à 82	69	51	50
5 ^e	10 à 73	63	28	24
7 ^e	9 à 62	53	20	15
9 ^e	9 à 49	40	17	13
11 ^e	9 à 38	29	16	14
13 ^e	10 à 30	20	15	14

1^o AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

La silhouette de cette aire et ses caractéristiques sont assez voisines de celles décrites par l'aire « globale » des mêmes cas de cardiopathies congénitales (fig. 25).

— **Le premier côté** (100") est un peu plus court que celui de l'aire globale (108") et légèrement décalé vers le bas.

— **Le second côté** (20") est lui aussi un peu plus court (24").

— **Les limites inférieures** sont pratiquement superposables dans les 2 cas.

— **La limite supérieure** est située dans tout son trajet au-dessous de celle de l'aire globale, et si le décalage qui sépare ces 2 limites est assez important à la partie intermédiaire de leur trajet, il faut noter qu'elles atteignent pratiquement le même niveau à la 13^e minute d'incubation.

— **Les intervalles** ont une étendue moins grande que ceux de l'aire globale, sauf à la 13^e minute où ils sont du même ordre.

— **La surface totale**, de 49 cm², est plus petite que celle de l'aire globale 66 cm², et un peu plus grande que celle des témoins; on compte 30 cm² communs avec l'aire des témoins et 19 cm² indépendants de cette aire.

— **Les surfaces partielles**, vont en diminuant, mais dans une proportion moindre que celles des témoins :

	Cardiop. congénitales		
	Aire sérique	Aire globale	Témoins
Surface totale	49	66	41
1 ^{re} surface partielle	25	30	27
2 ^e surface partielle	15,5	22	10,5
3 ^e surface partielle	8,5	14	3,5

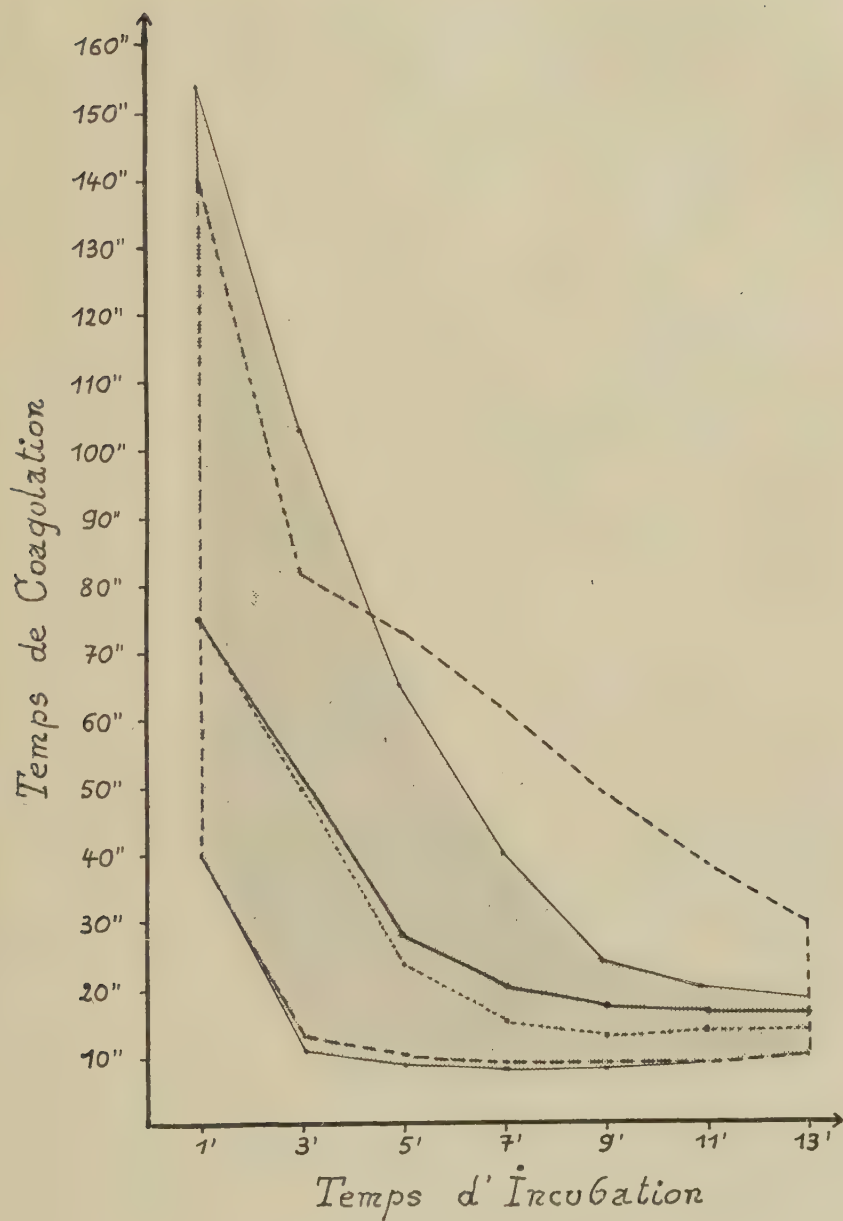


Fig. 25. — Test Sérum-céphaline dans 55 cas de cardiopathies congénitales.

— Aire de dispersion.
 — Moyenne.
 - - - Médiane.

2° TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

— **La courbe moyenne** qui unit les valeurs de 75" et de 15" reste pendant tout son trajet légèrement inférieure à celle des tests « global-céphalique » correspondants : sa dénivellation est un peu moindre (60 au lieu de 64) parce que les 2 courbes présentent un décalage à leur origine qui se maintient à peu près tout au long de leur trajet; elles subissent les mêmes variations de pente. C'est dire qu'elles ont, comme la courbe moyenne des témoins à laquelle elles sont très comparables, une allure exponentielle; on peut simplement noter qu'elles sont situées très légèrement au-dessus de la moyenne des témoins de la 7^e à la 13^e minute, mais qu'elles sont entièrement situées sur l'aire de dispersion de ceux-ci.

— **La courbe médiane** présente une dénivellation de 61 entre les valeurs extrêmes de 75" et de 14". Elle est pratiquement confondue avec la moyenne jusqu'à la 3^e minute d'incubation, puis elle s'en écarte sensiblement de la 5^e à la 9^e minute, et lui reste encore un peu inférieure à la fin de l'incubation : il existe donc une certaine asymétrie de la distribution des valeurs de la 5^e à la 13^e minute. La pente est comparable à celle de la moyenne, et comme cette courbe, la médiane est entièrement comprise dans l'aire de dispersion des témoins : comme elle, elle est nettement plus proche de la limite inférieure que de la limite supérieure de son aire de dispersion (fig. 25).

3° DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRESÉRIQUE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES SIMPLES.

— **La distribution est asymétrique** de la 3^e à la 13^e minute d'incubation. La densité des valeurs est 2 fois plus forte dans la zone inférieure à la médiane où la moitié des valeurs occupe le 1/3 de la surface, l'autre moitié des valeurs occupant les 2/3 de la surface dans la zone supérieure. Les valeurs sont inégalement réparties par rapport à la moyenne, puisqu'il existe beaucoup plus de point au-dessous (70 %) qu'au-dessus de cette courbe (30 %).

— **La distribution n'est pas homogène**, car dès la 5^e minute se font jour 2 échantillons comparables à ceux décrits à propos du test global : l'un comprend 86 % de valeurs normales et l'autre 14 % de valeurs situées au-dessus de la limite supérieure de l'aire témoin.

4° DISTRIBUTION DES VALEURS PAR RAPPORT A L'AIRESÉRIQUE TÉMOIN.

— **La position des points**, envisagés dans leur ensemble est la suivante :

- 93 % des points occupent la surface de 30 cm² commune avec l'aire témoin ;
- 7 % des points sont compris dans la surface de 19 cm² indépendants de l'aire témoin.

Le pourcentage de valeurs indépendantes de l'aire témoin est donc sensiblement le même pour les tests sériques (7 %) que pour les tests globaux (8 %).

Si l'on étudie par ailleurs le pourcentage des points en dehors de l'aire témoin à chaque minute d'incubation, on peut voir qu'il est nul jusqu'à la 3^e minute, puis qu'il va augmenter un peu jusqu'à la 11^e minute :

Minutes d'incubation	Points en dehors de l'aire Témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0	2 %
3 ^e	0	2 %
5 ^e	2 %	6 %
7 ^e	8 %	9 %
9 ^e	12 %	11 %
11 ^e	14 %	16 %

Les résultats sont donc voisins de ceux trouvés pour les tests globaux; mais les valeurs ont tendance à quitter un peu plus tard l'aire témoin.

— **La position des courbes** par rapport à l'aire témoin est la suivante :

1^o) 86 % des courbes sont entièrement situées sur l'aire témoin;
2^o) aucune des courbes n'est entièrement située en dehors de l'aire témoin ;

3^o) 14 % des courbes sont partiellement situées sur l'aire témoin et s'en échappent définitivement à un moment donné :

0 % le font à la 3^e minute
2 % le font à la 5^e minute
6 % le font à la 7^e minute
4 % le font à la 9^e minute
2 % le font à la 11^e minute

Ainsi les courbes des tests sériques des cardiopathies congénitales sont d'abord toutes situées sur l'aire témoin, puis un petit nombre aura tendance à quitter cette aire, un peu plus tard que les courbes correspondantes des tests globaux. A la 11^e minute, 14 % des courbes ont quitté l'aire témoin, proportion légèrement plus faible que celle trouvée pour les tests globaux :

Minutes d'incubation	Courbes échappées de l'aire témoin	
	Test sérique	Test global
1 ^{re}	0	2 %
3 ^e	0	2 %
5 ^e	2 %	6 %
7 ^e	8 %	9 %
9 ^e	12 %	11 %
11 ^e	14 %	16 %

On peut noter qu'à la onzième minute la proportion des courbes extérieures à l'aire témoin est la même que l'on adopte le coefficient de sécurité de 95 % ou celui de 99 %.

CONCLUSIONS

86 % des tests « sérum-céphaline » sont normaux dans cette série de 55 cardiopathies congénitales et correspondent, sauf en un cas, à des tests « global-céphaline » normaux ; 14 % des tests sériques et légèrement perturbés et correspondent à des tests globaux également perturbés.

VIII. — LE TEST SÉRUM-CÉPHALINE DANS DIVERSES AFFECTIONS

Nous rapporterons ici les résultats de tests « sérum-céphaline » pratiqués dans des cas de polyglobulies (obs. n^{os} 316 à 324) et nous mentionnerons simplement les affections dans lesquelles nous avons trouvé un tel test perturbé.

DANS LES POLYGLOBULIES :

Des tests « sérum-céphaline » ont été effectués dans 9 cas de Polyglobulie. L'écart des variations des résultats trouvés et la moyenne sont les suivants :

Minutes d'incubation	Ecart des variations	Intervalles	Moyenne
1 ^{re}	84 à 47	37	71
3 ^e	68 à 12	56	26
5 ^e	65 à 12	53	21
7 ^e	50 à 11	39	17
9 ^e	36 à 12	24	17
11 ^e	26 à 11	15	16
13 ^e	17 à 11	6	15

— **Les intervalles** entre les valeurs extrêmes trouvées sont inscrits à l'intérieur des intervalles témoins sauf aux 7^e, 9^e et 11^e minutes où les intervalles des polyglobulies sont un peu plus grands que les intervalles témoins correspondants et légèrement décalés vers le haut par rapport à eux.

— **La courbe moyenne** franchit entre les valeurs extrêmes de 71" et de 15" une dénivellation de 56. Sa pente est très forte entre la 1^{re} et la 3^e minute, faible entre la 3^e et la 7^e, presque nulle entre la 7^e et la 13^e. Elle est située au-dessous de la moyenne des témoins jusqu'à la 7^e minute, puis elle la croise et lui devient légèrement supérieure. Elle est entièrement située sur l'aire de dispersion des témoins.

— **Les courbes** représentatives de chacun des 9 tests pratiqués sont entièrement comprises dans l'aire des témoins, sauf l'une d'entre elles qui s'échappe de l'aire témoin à la 7^e minute pour y revenir à la 13^e ; cette courbe semble donc indiquer un léger ralentissement de la thromboplastinoformation et correspond au seul test global légèrement déficitaire rencontré sur 9 tests pratiqués. Nous n'avons pas trouvé de retentissement sur le test sérique dans les 3 cas où le test global indiquait un léger ralentissement de la thromboplastinoformation.

EN CONCLUSION

Dans les 9 cas de Polyglobulie étudiés, nous avons trouvé 8 fois un test sérique normal, et une fois un test sérique légèrement ralenti.

DANS DIVERSES AUTRES AFFECTIONS :

Toutes les affections à propos desquelles nous avons trouvé un test global perturbé présentent également un trouble de leur test sérique. Rappelons qu'il s'agit d'hypoprothrombinémies acquises chez le nourrisson (2 cas), de leucoses aiguës (2 cas), de myélome (1 cas), de cancers du larynx (1 cas) ou du poumon (2 cas) et de néphrites chroniques (3 cas). Dans le cas de myélome nous avons donc trouvé perturbé à la fois les tests global, plasmatique et sérique, mais nous signalons que ce trouble n'était pas dû à un anticoagulant circulant.

CHAPITRE VII

APPLICATIONS DU T.G.T. A L'ÉTUDE DES CORRECTIONS IN VITRO ET A LA RECHERCHE DES ANTICOAGULANTS

Nous grouperons dans ce chapitre plusieurs modifications du T.G.T. qui consistent à incorporer au mélange incubateur ou au substrat des réactifs empruntés à un témoin ou à un malade donné, afin de réaliser des mélanges entre un malade et un témoin ou entre deux malades. Ces mélanges peuvent mettre en évidence un effet correcteur in vitro ou au contraire un effet anticoagulant.

Les réactifs les plus couramment utilisés sont le plasma sulfaté et le sérum thromboplastiné, qu'on peut introduire par substitution partielle ou totale dans le mélange incubateur.

Le sérum sulfaté, réactif incomplet, ne peut être apporté que par addition au mélange incubateur : on peut chercher son pouvoir correcteur sur le mélange d'incubation du malade, ou son pouvoir anticoagulant sur le mélange d'incubation d'un témoin.

Enfin le substrat du malade peut être substitué au substrat du témoin dans le test de BIGGS substrat également appliqué à la recherche d'anticoagulants.

I. — ESSAIS DE CORRECTION IN VITRO PAR MÉLANGE AVEC UN TÉMOIN

SUBSTITUTION TOTALE OU PARTIELLE DU PLASMA SULFATÉ OU DU SÉRUM THROMBOPLASTINE DU TÉMOIN A CELUI DU MALADE.

Nous avons essayé de juger l'effet correcteur du témoin sur toutes les diathèses congénitales qui présentent un trouble de la génération de la thromboplastine. Nous étudierons d'abord les conditions de correction de l'hémo-

philie A, de l'hémophilie B et des angiohémophilies correspondantes, puis nous apprécierons la correction de l'hémophilie C, de la diathèse Hageman et de la diathèse Stuart. Dans les diathèses hémorragiques acquises, nous opposerons l'excellente correction du trouble observé chez les cirrhotiques et les malades soumis aux antivitamines K, à l'absence de correction qui aide à définir les diathèses par anticoagulant spontané.

Les mélanges correcteurs que nous avons utilisés procèdent de substitutions.

Une **substitution totale**, consiste à remplacer le plasma sulfaté du malade par celui du témoin ou le sérum thromboplastiné du malade par celui du témoin. Dans le premier cas, le mélange d'incubation est celui du test sérique du malade, il comporte le sérum du malade et le plasma sulfaté du témoin. Dans le second cas le mélange est celui du test plasmatique du malade : on fait incuber le plasma sulfaté du malade avec le sérum témoin.

Une **substitution partielle** a été réalisée chaque fois que nous avons modifié le test global du malade, en remplaçant une partie de son plasma sulfaté par un volume correspondant de plasma sulfaté de témoin, ou chaque fois qu'à une partie de sérum thromboplastiné du malade nous avons substitué un volume équivalent de sérum thromboplastiné témoin.

1° ESSAIS DE CORRECTION DE L'HÉMOPHILIE A.

Nous avons réalisé, pour les hémophiles A, des mélanges avec des témoins, par substitution totale ou partielle du plasma sulfaté témoin ou du sérum thromboplastiné témoin.

— La **substitution totale du plasma sulfaté** est réalisée quand le plasma sulfaté témoin remplace celui du malade dans le test de BIGGS sérique de l'hémophile A où seul le sérum est emprunté au malade. Nous avons effectué ce test 177 fois chez 158 hémophiles A ; les moyennes des temps trouvés sont très voisines des moyennes des temps des tests globaux des témoins :

P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
0,30	0,30	95	81	74	68	63	60
0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
	0,30	85	56	35	23	17	15
0,30							

Cependant, on peut noter que jusqu'à la 9^e minute, tous les temps sont un peu plus longs pour les mélanges que pour les témoins, comme si la thromboplastine se formait plus lentement quand le sérum est celui du malade, que lorsqu'il est celui du témoin : tout se passe comme si le sérum témoin apportait des traces de facteur antihémophilique A dont le sérum des hémophiles A se trouve démuní. A la onzième minute, les temps sont du même ordre et le taux de thromboplastine qui n'est que de 2 % pour les hémophiles A, alors qu'il est de 103 % pour les témoins, atteint 100 % pour les mélanges. On peut donc dire que la substitution totale du plasma sulfaté témoin entraîne une correction totale du trouble par le témoin.

— **Une substitution partielle du plasma sulfaté** est réalisée quand on mélange à volume égal le plasma sulfaté de l'hémophile A et celui du témoin comme nous l'avons fait dans l'observation n° 143. Les temps trouvés pour les mélanges sont intermédiaires entre ceux du malade et ceux du témoin :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile A :	0,30	0,30	51	48	43	42	42	48
Témoin :	0,30	0,30	60	37	19	15	12	13
Hémophile A :	0,15	0,30	49	29	26	26	26	27
Témoin :	0,15							

A la onzième minute, le taux de thromboplastine du mélange est de 37 %, intermédiaire entre celui de l'hémophile A (6 %) et celui du témoin (107 %). La correction n'est donc qu'incomplète

— **Une autre substitution partielle** a été réalisée dans l'observation n° 157 en n'apportant que 1 volume de plasma sulfaté témoin pour 4 volumes de plasma sulfaté de l'hémophile A : la correction est alors bien meilleure que dans le cas précédent, mais elle n'est pas totale puisque le taux du mélange (100 %) n'atteint pas celui du témoin (115 %) à la onzième minute, mais est néanmoins très supérieur à celui de l'hémophile A (20 %). Il faut noter en ce cas, que, malgré une correction incomplète, le taux de thromboplastine du mélange à la onzième minute est normal, parce qu'au départ le taux du témoin est élevé et le taux de l'hémophile A relativement élevé pour un hémophile, l'importance de la correction variant en fonction du degré de l'hémophilie et de l'activité thromboplastinique du témoin.

— **La substitution totale du sérum thromboplastiné** est réalisée dans le test plasmatique des hémophiles A que nous avons pratiqué 190 fois chez 158 hémophiles A et qui est, en moyenne, aussi perturbé que leur test global :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophiles A :	0,30	0,30	95	81	74	68	63	60
Témoins :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Hémophiles A :	0,30		86	78	72	66	61	58
Témoins :		0,30						

Cependant on doit noter qu'à toutes les minutes d'incubation les temps des mélanges sont un peu plus courts que ceux des hémophiles A, comme si le sérum des témoins apportait des traces de facteur A, manquant au sérum des hémophiles A. (Cette notion qui apparaissait lors des substitutions de plasma sulfaté est donc confirmée par les substitutions de sérum). A la onzième minute, la formation de thromboplastine n'est pratiquement pas plus avancée pour les mélanges (3 %) que pour les malades (2 %), si bien qu'on peut conclure que l'effet correcteur du sérum thromboplastiné est presque nul.

— Une substitution partielle du sérum thromboplastiné a été pratiquée dans l'observation n° 143 grâce à un mélange à volume égal du sérum du malade et d'un sérum témoin et les temps des mélanges ont été trouvés identiques à ceux du malade :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile A :	0,30	0,30	51	48	43	42	42	48
Témoin :	0,30	0,30	60	37	19	15	12	13
Hémophile A :	0,30	0,15	58	43	42	37	45	48
Témoin :		0,15						

Le taux de thromboplastine à la onzième minute est en effet de 6 % pour le mélange comme pour l'hémophile A, prouvant l'absence d'effet correcteur du sérum témoin dans ce mélange.

CONCLUSIONS

Le plasma sulfaté témoin contient assez de facteur antihémophilique A pour corriger presque totalement le trouble de l'hémophilie A, alors que le sérum thromboplastiné témoin ne contient que des traces de ce facteur, et ne peut apporter d'effet correcteur.

2° ESSAIS DE CORRECTION DE L'HÉMOPHILIE B.

Nous avons également réalisé pour les hémophiles B des mélanges avec des témoins par des substitutions totales ou partielles de plasma sulfaté ou de sérum thromboplastiné.

— La substitution totale du plasma sulfaté est réalisée dans le test de BIGGS sérique que nous avons pratiqué 80 fois chez 50 hémophiles B : les moyennes des temps trouvés sont très voisines des moyennes des temps des tests globaux des hémophiles B :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophiles B :	0,30	0,30	92	78	68	58	52	48
Témoin :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Hémophiles B :		0,30	83	69	61	53	48	42
Témoin :	0,30							

On peut toutefois remarquer que jusqu'à la 13^e minute les temps des mélanges sont un peu plus courts que ceux des malades, comme si le plasma sulfaté témoin corrigeait un peu le trouble : cette correction existe, mais elle est infime puisqu'à la onzième minute le taux moyen de thromboplastine formée qui est de 6 % pour les malades ne s'élève qu'à 10 % pour les mélanges.

Le taux de thromboplastine à la onzième minute passé de 1 % pour l'hémophile B en question à 31 % pour le mélange quand le taux témoin est de 107 % ; il y a donc correction partielle.

CONCLUSIONS

Seul le sérum thromboplastiné contient assez de facteur antihémophilique B pour corriger de façon évidente le trouble de l'hémophilie B ; le plasma sulfaté contient néanmoins encore une petite dose de facteur B et donne une correction infime.

3° ESSAIS DE CORRECTION DE L'ANGIOHÉMOPHILIE A.

— La substitution totale du plasma sulfaté témoin à celui du malade a montré une correction aussi satisfaisante que dans l'hémophilie A, puisque les tests de Biggs sériques dans les 3 observations n^{os} 209, 210 et 211 sont aussi normaux que les tests globaux des témoins.

— Une substitution partielle du plasma sulfaté a été réalisée dans l'observation n^o 210, grâce au mélange de 1 volume de plasma sulfaté témoin pour 4 volumes de plasma sulfaté du malade : la correction est parfaite, malgré le faible volume du témoin :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Angiohémophile A :	0,30	0,30	50	36	28	30	33	33
Témoin :	0,30	0,30	57	37	14	12	12	12
Angiohémophile A :	0,15	0,30	63	50	28	13	12	12
Témoin :	0,15							

Alors que le taux de thromboplastine du malade à la onzième minute est de 23 %, celui du mélange est de 111 %, comme celui du témoin.

— Une substitution totale du sérum thromboplastiné, telle qu'on la réalise dans le test plasmatique, montre que dans les 3 cas (209, 210, 211) le sérum thromboplastiné n'exerce qu'un effet correcteur minime, élevant les taux de thromboplastine formée à la onzième minute de 0,5 à 3,5 %, de 0,2 à 2,5 % et de 0,1 à 3,5 %.

CONCLUSIONS

Les témoins corrigent l'angiohémophilie A comme l'hémophilie A.

4° ESSAIS DE CORRECTION DE L'ANGIOHÉMOPHILIE B.

— La substitution totale du plasma sulfaté du témoin à celui du malade, réalisée dans le test sérique de l'observation n^o 212, n'indique qu'une correction partielle par le plasma sulfaté, mais il faut reconnaître que le trouble était minime chez ce malade.

— La substitution totale du sérum thromboplastiné du témoin à celui du malade réalise le test plasmatique qui est entièrement normal dans l'observation n° 212.

CONCLUSIONS

Le sérum thromboplastiné est seul à assurer une correction de l'angiohémophilie B comme il l'assure dans l'hémophilie B.

5° ESSAIS DE CORRECTION DE L'HÉMOPHILIE C.

L'effet correcteur du plasma sulfaté et du sérum thromboplastiné témoin seront étudiés successivement.

— Une substitution totale du plasma sulfaté a été pratiquée 8 fois dans les 2 observations n°s 213 et 214 (tests sériques).

• Dans l'observation 213, les temps moyens des mélanges sont dans l'ensemble légèrement plus longs que ceux des témoins et le taux moyen de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 16 % pour le malade et de 103 % pour le témoin, atteint 68 % pour le mélange.

• Dans l'observation 214, les temps moyens des mélanges sont presque les mêmes que ceux des témoins et le taux moyen de thromboplastine à la onzième minute qui est de 29 % pour le malade passe à 103 % pour les mélanges. On peut donc dire que le plasma sulfaté corrige parfaitement le trouble dans le second cas et imparfaitement dans le premier cas.

— Une substitution partielle du plasma sulfaté a été pratiquée dans l'observation 213, grâce à un mélange à volume égal du plasma sulfaté du malade et de celui d'un témoin; les résultats indiquent une correction presque complète :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	77	75	60	41	29	27
Témoin :	0,30	0,30	66	40	15	14	12	14
Hémophile C :	0,15	0,30	68	56	36	27	17	17
Témoin :	0,15							

Le taux de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 103 % pour le témoin n'est que de 37 % pour le malade, mais remonte à 86 % lors du mélange.

— La substitution totale du sérum thromboplastiné, réalisée dans le test plasmatique, a été effectuée 6 fois dans les 2 observations 213 et 214. Les temps moyens trouvés dans les 2 cas sont tout à fait comparables aux temps témoins et les taux de thromboplastine des mélanges à la onzième minute atteignent 100 % dans les 2 cas. Le sérum thromboplastiné témoin exerce donc un effet correcteur complet.

— Une substitution partielle a été pratiquée dans l'observation n° 213, grâce à un mélange à volume égal du sérum thromboplastiné du témoin et de celui du malade, la correction est presque complète comme l'indiquent les résultats suivants :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	77	75	60	41	29	27
Témoin :	0,30	0,30	66	40	15	14	12	14
Hémophile C :	0,30	0,15	60	50	31	23	15	16
Témoin :		0,15						

Le taux de thromboplastine à la onzième minute passe de 37 % à 93 % lors du mélange avec le sérum témoin.

CONCLUSIONS

Le plasma sulfaté et le sérum thromboplastiné contiennent l'un et l'autre le facteur antihémophilique C et corrigent le trouble de l'hémophile C, mais l'effet correcteur du sérum thromboplastiné est meilleur que celui du plasma sulfaté.

6° ESSAIS DE CORRECTION DE LA DIATHÈSE HAGEMAN.

Nous étudierons successivement l'effet correcteur du plasma sulfaté témoin et du sérum thromboplastiné témoin.

— **Une substitution totale du plasma sulfaté** a été pratiquée chaque fois que nous avons effectué un test sérique dans les 2 observations n°s 215 et 216.

• **Dans l'observation 215**, les temps moyens des 5 tests sériques sont à peine moins longs que ceux des tests globaux. Le taux de thromboplastine à la onzième minute qui est inférieur à 1 % pour la malade, ne s'élève pas à plus de 2 % quand on substitue le plasma sulfaté du témoin à celui de la malade : c'est dire que le plasma sulfaté n'apporte presque pas de correction.

• **Dans l'observation 216**, les temps moyens des 3 tests sériques sont nettement plus courts que ceux des tests globaux : le taux de thromboplastine à la onzième minute qui est de 7 % pour la malade est de 23 % pour le mélange : c'est dire que le plasma sulfaté apporte ici une correction meilleure que dans le cas précédent, mais encore incomplète.

— **Une substitution totale de sérum thromboplastiné** a été pratiquée chaque fois qu'un test plasmatique a été exécuté dans les observations 215 et 216.

• **Dans l'observation 215**, les temps moyens des 5 tests plasmatiques sont normaux. Le taux moyen de thromboplastine formée à la onzième minute est de 107 %, très voisin du taux moyen des témoins (103 %), alors que le taux moyen de la malade est inférieur à 1 % : c'est dire que le sérum thromboplastiné témoin corrige remarquablement le trouble.

• **Dans l'observation 216**, les temps moyens des 3 tests plasmatiques sont normaux. Tandis que le taux moyen de thromboplastine formée à la onzième minute est de 7 % pour la malade, il est pour les mélanges de 103 % comme pour les témoins. La correction par le sérum thromboplastiné témoin est donc également complète dans cette observation.

7° ESSAIS DE CORRECTION DE LA DIATHÈSE STUART.

— Une substitution partielle du sérum thromboplastiné est réalisée quand on mélange à volume égal le sérum de la malade (0,15) et celui du témoin (0,15). La correction est encore importante, mais un peu moins complète que dans le cas de substitution totale, puisque le taux de thromboplastine à la onzième minute n'atteint que 80 %.

CONCLUSIONS

Le sérum thromboplastiné témoin a un effet correcteur remarquable dans la diathèse Stuart : il contient donc le facteur Stuart dont se trouve démunie le plasma sulfaté, non doué de pouvoir correcteur dans cette diathèse.

8° ESSAIS DE CORRECTION DES MALADES TRAITÉS PAR LES ANTIVITAMINES K.

Nous avons choisi, dans 4 observations (232, 233, 234 et 235) les six tests globaux perturbés au cours des traitements au long cours et étudié le pouvoir correcteur du plasma sulfaté témoin et du sérum thromboplastiné témoin.

— La substitution totale du plasma sulfaté témoin au plasma sulfaté du malade, réalisée lors de l'exécution du test sérique montre que les temps moyens des mélanges sont voisins des temps moyens des tests globaux, mais sont plus courts :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Antivitamines K:	0,30	0,30	86	77	65	56	50	44
Témoins :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Antivitamines K :		0,30	79	63	51	45	31	27
Témoins :	0,30							

Le taux moyen de thromboplastine formée qui est de 103 % pour les témoins n'est que de 8 % pour les malades et de 37 % pour les mélanges : le plasma sulfaté témoin n'exerce donc qu'un effet correcteur très incomplet.

— La substitution totale du sérum thromboplastiné témoin à celui du malade, réalisée lorsque on exécute le test plasmatique montre que les temps moyens des mélanges, très voisins de ceux des témoins, sont normaux :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Antivitamines K : 0,30	0,30	0,30	86	77	65	56	50	44
Témoins :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Antivitamines K : 0,30			72	54	28	15	13	13
Témoins :		0,30						

Le taux moyen de thromboplastine formée, qui est de 8 % pour les malades est de 107 % pour les mélanges. Le sérum thromboplastiné témoin provoque donc une correction complète du trouble.

CONCLUSIONS

Le sérum thromboplastiné qui contient à la fois le facteur Stuart et le facteur B, a un pouvoir correcteur remarquable sur le trouble des sujets soumis aux antivitamines K depuis plus de 10 jours. Le plasma sulfaté n'a qu'un faible pouvoir correcteur, probablement dû à ce que le sulfate de baryum n'adsorbe pas entièrement le facteur B et le facteur Stuart.

9° ESSAIS DE CORRECTION DE LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE.

Nous ne considérerons que les 10 sujets cirrhotiques dont les tests globaux sont perturbés.

— La substitution totale du plasma sulfaté d'un témoin au plasma sulfaté du malade (test sérique) montre que les temps moyens des mélanges restent voisins des temps moyens des 10 malades, mais sont cependant un peu plus courts.

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Cirrhotiques :	0,30	0,30	97	76	62	51	46	40
Témoins :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Cirrhotiques :		0,30	87	79	74	63	57	42
Témoins :	0,30							

Le taux de thromboplastine formée qui est de 103 % pour les témoins n'est que de 12 % pour les malades et de 10 % pour les mélanges.

— La substitution totale du sérum thromboplastiné du témoin à celui du malade (test plasmatique) montre que les temps moyens des mélanges, très voisins de ceux des témoins, sont normaux :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Cirrhotiques :	0,30	0,30	97	76	62	51	46	40
Témoins :	0,30	0,30	79	51	29	18	14	14
Cirrhotiques :	0,30	}	73	49	29	20	17	15
Témoins :								

Le taux de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 12 % pour les malades est de 100 % pour les mélanges comme pour les témoins.

CONCLUSIONS

Le sérum thromboplastiné témoin qui contient à la fois le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B, corrige remarquablement le trouble des cirrhotiques, alors que le plasma sulfaté ne le corrige pas.

10° ESSAIS DE CORRECTION DES DIATHÈSES PAR ANTITHROMBOPLASTINOGENÈ.

Des substitutions de plasma sulfaté témoin et de sérum thromboplastiné témoin ont été pratiquées dans les 3 observations n^{os} 225, 226 et 227.

— La substitution totale du plasma sulfaté a été pratiquée dans les 3 observations quand nous avons effectué le test sérique :

- Dans l'observation n^o 225, les temps du test sérique sont tous un peu plus longs que ceux du test global et le taux de thromboplastine à la onzième minute qui est de 19 % pour le malade n'est que de 4 % pour le mélange avec le témoin. Tout se passe comme si le plasma sulfaté témoin, dépourvu d'anticoagulant, apportait moins de facteurs thromboplastinogènes que le plasma sulfaté du malade.

- Dans l'observation 227 les temps sont également plus longs pour le test sérique que pour le test global et le taux de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 4 % pour le malade, est inférieur à 1 % pour le mélange. Tout se passe également comme si le plasma sulfaté témoin apportait moins de facteurs thromboplastinogènes que le plasma du malade.

- Seule l'observation 226, où l'anticoagulant était moins puissant, apporte l'exemple d'une correction partielle par le plasma sulfaté témoin.

Ainsi 2 fois sur 3 le plasma sulfaté témoin, substitué à celui du malade, aggrave un peu le trouble au lieu d'apporter un effet correcteur.

— La substitution totale du sérum thromboplastiné a été pratiquée dans les 3 observations quand on a exécuté le test plasmatique.

- Dans l'observation 225, les temps du test plasmatique sont un peu plus longs que ceux du test global du malade et le taux de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 19 % pour le malade, n'est que de 5 % pour le mélange.

• Dans l'observation 227, on trouve également des temps nettement plus longs pour le test plasmatique pour le test global du malade, si bien que le taux de thromboplastine à la onzième minute, qui est de 7 % pour le malade, est inférieur à 1 % pour le mélange.

• Dans l'observation 226, les temps du test plasmatique sont du même ordre que ceux du test global et le taux de la thromboplastine à la onzième minute, qui est de 29 % pour le malade, est de 25 % pour le mélange.

Ainsi aucun effet correcteur du sérum thromboplastiné témoin n'est enregistré dans ces 3 cas et l'on peut même dire que le sérum témoin aggrave paradoxalement le trouble dans 2 cas sur 3.

CONCLUSIONS

Le sérum thromboplastiné n'apporte pas le moindre effet correcteur dans ces 3 cas et le plasma sulfaté ne corrige que dans 1 cas sur 3, dans le cas où l'anticoagulant était le plus atténué, et avait probablement disparu du sérum du malade. L'aggravation du trouble par le plasma sulfaté témoin et par le sérum thromboplastiné témoin est d'interprétation difficile, mais paraît évidente dans 2 cas sur 3.

II. — ESSAIS DE CORRECTION IN VITRO PAR MÉLANGE AVEC LE PLASMA SULFATÉ OU LE SÉRUM THROMBOPLASTINÉ D'UN AUTRE MALADE

Pour éprouver la correction mutuelle entre deux malades, nous avons réalisé des mélanges de plasmas sulfatés ou de sérums thromboplastinés provenant de différentes diathèses ou de différents cas d'une même diathèse, en recourant à plusieurs sortes de modifications du test de génération de thromboplastine.

— Dans une première partie nous étudierons un certain nombre de mélanges qui réalisent des modifications du test de BIGGS global d'un malade. En procédant à des substitutions, nous avons remplacé tout ou partie du plasma sulfaté ou du sérum thromboplastiné du malade par un volume équivalent de plasma sulfaté ou de sérum thromboplastiné d'un autre malade, atteint de la même diathèse ou d'une diathèse différente. Dans de tels mélanges, aucun réactif témoin n'est introduit dans la mixture d'incubation.

— Dans une seconde partie nous étudierons les mélanges de plasmas sulfatés, en présence d'un sérum témoin. Ces mélanges sont des modifications du test plasmatique d'un malade, et consistent à remplacer une partie du plasma sulfaté par celui d'un autre malade, atteint de la même diathèse ou d'une diathèse différente.

— Dans une troisième partie nous étudierons les mélanges de sérums thromboplastinés en présence de plasma sulfaté témoin. Ces mélanges sont des modifications du test sérique d'un malade; ils consistent à remplacer une partie du sérum thromboplastiné du malade par celui d'un autre malade atteint de la même diathèse ou d'une diathèse différente.

A. — MÉLANGES DE PLASMAS SULFATÉS OU DE SÉRUMS THROMBOPLASTINÉS DANS LE CADRE DU TEST GLOBAL

On peut chercher à corriger un test global perturbé par une substitution totale ou partielle qui consiste à remplacer totalement ou partiellement le plasma sulfaté ou le sérum thromboplastiné d'un autre malade, atteint de la même diathèse ou d'une diathèse différente. On n'introduit alors aucun témoin normal dans le mélange d'incubation.

1° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES A ET B.

Si l'on mélange le plasma sulfaté d'un hémophile A avec le sérum d'un hémophile B, on ne fait qu'aggraver le trouble de la génération de la thromboplastine; nous l'avons vérifié quatre fois et en donnons un exemple :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile A :	0,30	0,30	79	74	63	54	49	45
Hémophile B :	0,30	0,30	56	34	27	25	25	23
Hémophile A :	0,30	0,30	54	44	40	35	34	37
Hémophile B :								

En effet le taux de thromboplastine formée par le mélange est de 16 %, il est du même ordre que le taux de la thromboplastine formée par l'hémophile A (8 %); il est beaucoup plus faible que celui de la thromboplastine formée par l'hémophile B (53 %).

— Si au contraire on mélange le plasma sulfaté d'un hémophile B et le sérum d'un hémophile A, on obtient une génération de thromboplastine qui est aussi bonne que celle des témoins. De tels mélanges ont été effectués 8 fois, entre les plasmas sulfatés de 4 hémophiles B (obs. n^{os} 165, 166, 175 et 204) et les sérums de 8 hémophiles A (obs. n^{os} 35, 36, 41, 42, 49, 53, 95 et 116).

On peut voir que les temps moyens des 8 mélanges sont tout à fait comparables à ceux des témoins, et beaucoup plus courts que les temps moyens des 4 hémophiles A et des 8 hémophiles B.

Ceci prouve que le plasma sulfaté des hémophiles B contient pratiquement autant de facteur A que le plasma sulfaté témoin, et le sérum des hémophiles A pratiquement autant de facteur B que le sérum témoin.

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophiles A :	0,30	0,30	105	75	69	68	62	54
Hémophiles B :	0,30	0,30	105	97	90	83	71	53
Hémophiles A :		0,30	74	48	33	25	16	14
Hémophiles B :	0,30	}	79	51,5	29,5	18	14	13,8
Témoins :	0,30							

— Si l'on mélange du plasma sulfaté d'hémophile B avec du plasma sulfaté d'hémophile A dans le test global de l'hémophile A, on corrige partiellement le trouble de l'hémophile A, puisque dans l'exemple ci-dessous le taux de thromboplastine formée par l'hémophile A (obs. n° 71) est de 2 % et passe à 53 % après mélange avec le plasma sulfaté de l'hémophile B (obs. n° 190).

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile A :	0,30	0,30	93	81	94	91	80	62
Hémophile A :	0,15	0,30	90	80	72	53	32	23
Hémophile B :	0,15	}	79	51,5	29,5	18	14	13,8
Témoin :	0,30							

— Si l'on mélange du sérum thromboplastiné d'hémophile B avec du sérum thromboplastiné d'hémophile A, dans l'exécution du test global de l'hémophile A, on n'obtient par contre qu'une correction négligeable : le taux de thromboplastine formée par l'hémophile A (n° 11) à la onzième minute est de 2 % et ne s'élève qu'à 9 % après mélange avec le sérum thromboplastiné de l'hémophile B (n° 190).

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile A :	0,30	0,30	93	81	94	91	80	62
Hémophile A :	0,30	0,15	85	43	37	49	48	43
Hémophile B :		0,15	79	51,5	29,5	18	14	13,8
Témoin :	0,30	0,30						

— Si l'on mélange du plasma sulfaté d'hémophile A avec du plasma sulfaté d'hémophile B, dans l'exécution du test global de l'hémophile B, on ne corrige pas le trouble et on l'aggrave même dans l'exemple suivant où le taux de thromboplastine à la onzième minute est de 40 % pour le test global de l'hémophile B (n° 190) et passe à 8 % après mélange avec le plasma sulfaté de l'hémophile A (n° 11).

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile B :	0,30	0,30	93	60	49	33	28	26
Hémophile B :	0,15	0,30	58	57	50	45	45	44
Hémophile A :	0,15	0,30	79	51,5	29,5	18	14	13,8
Témoin :	0,30							

— Si l'on mélange du sérum thromboplastiné d'hémophile B avec du plasma sulfaté d'hémophile B, dans l'exécution du test global de l'hémophile B, on obtient au contraire une correction partielle appréciable; dans l'exemple suivant, on voit le taux de thromboplastine à la onzième minute passer de 40 % à 68 % quand on mélange le sérum thromboplastiné de l'hémophile B (n° 190) avec celui de l'hémophile A (n° 11).

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile B :	0,30	0,30	93	60	49	33	28	26
Hémophile B :	0,30	0,15	50	20	19	22	20	20
Hémophile A :		0,15	79	51,5	29,5	18	14	13,8
Témoin :	0,30	0,30						

2° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES A ET C.

Des mélanges ont été effectués entre l'hémophile A de l'observation n° 143 et l'hémophile C de l'observation n° 213.

— Si l'on mélange du plasma sulfaté d'hémophile A et du plasma sulfaté d'hémophile C, on ne corrige pratiquement pas la formation de la thromboplastine dont le taux à la onzième minute est de 29 % dans le test global de l'hémophile C et de 23 % dans le test global du mélange :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	85	77	56	50	44	30
Hémophile C :	0,15	0,30	81	65	60	48	38	33
Hémophile A :	0,15							

En ce cas le plasma sulfaté apporte pourtant du facteur C correcteur de l'hémophilie C, mais la substitution à laquelle on recourt prive l'hémophile C de la moitié de son facteur A et le plasma sulfaté de l'hémophile A n'en apporte que des traces : on crée donc un déficit en facteur A et l'on masque la correction par le facteur C.

— Si l'on mélange du sérum thromboplastiné d'hémophile A et du sérum thromboplastiné d'hémophile C, dans l'exécution du test global de l'hémophile C, on aboutit au contraire à une correction presque complète, puisqu'on apporte du facteur C correcteur et du facteur B qui se substitue au facteur B de l'hémophile C :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	85	77	56	50	44	30
Hémophile C :	0,30	0,15	57	28	28	22	22	21
Hémophile A :		0,15						

Si la correction n'est pas complète (taux de 63 % au lieu de 29 %) c'est parce que le plasma sulfaté de l'hémophile C est également dépourvu de facteur C, et que l'apport sérique ne suffit pas à combler ce déficit.

3° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES B ET C.

Des mélanges ont été effectués entre l'hémophile B de l'observation n° 208 et l'hémophile C de l'observation n° 213.

— Si l'on mélange du plasma sulfaté d'hémophile B et du plasma sulfaté d'hémophile C dans l'exécution du test global de l'hémophile C, on corrige partiellement la formation de la thromboplastine dont le taux à la onzième minute passe de 29 % pour l'hémophile C à 63 % pour le mélange :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	85	77	56	50	44	30
Hémophile C :	0,15	0,30	80	68	50	30	22	21
Hémophile B :	0,15							

En effet dans ce cas la substitution du plasma sulfaté apporte du facteur C qui manquait et ne modifie pas la teneur en facteur A et en facteur B.

— Si l'on mélange du sérum thromboplastiné d'hémophile C et du sérum thromboplastiné d'hémophile B, dans l'exécution du test global de l'hémophile C, on n'apporte pratiquement pas de correction puisque le taux de thromboplastine formée à la onzième minute qui est de 29 % pour l'hémophile C est de 34 % pour le mélange.

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile C :	0,30	0,30	85	77	56	50	44	30
Hémophile C :	0,30	0,15	74	69	64	52	37	28
Hémophile B :		0,15						

En effet on peut se rendre compte que la substitution de sérum apporte au mélange du facteur C mais lui retire du facteur B que le sérum de l'hémophile B n'apporte qu'en quantité très insuffisante.

4° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES C.

Nous avons mélangé à volume égal, les plasmas sulfatés et les sérums thromboplastinés des 2 hémophiles C (n° 213 et n° 214) et constaté que nous

n'obtenions aucune correction mutuelle entre ces 2 malades atteints de la même diathèse :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
N° 213 :	0,30	0,30	64	57	51	41	30	28
N° 214 :	0,30	0,30						
N° 213 :	0,15	0,15	79	69	52	45	37	22
N° 214 :	0,15	0,15						

5° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES D'HÉMOPHILE B ET DE HAGEMAN.

En mélangeant à volume égal un sérum d'hémophile B et le sérum de Ghislaine (diathèse Hageman n° 215) dans l'exécution du test global de la diathèse Hageman, nous obtenons une correction évidente encore qu'incomplète, puisque le taux de thromboplastine à la onzième minute qui est inférieur à 1 % pour le Hageman et pour l'hémophile B, s'élève à 37 % pour le mélange.

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hageman :	0,30	0,30	134	107	97	97	76	80
Hémophile B :	0,30	0,30	150	125	110	100	104	78
Hageman :	0,30	0,15	85	80	65	50	38	27
Hémophile B :		0,15						

On peut donc affirmer par un tel mélange la double correction de la diathèse Hageman par le sérum de l'hémophile B et de l'hémophile B par le sérum de la diathèse Hageman.

6° TESTS GLOBAUX DES MÉLANGES DE HAGEMAN.

En mélangeant, dans le cadre du test global, les plasmas sulfatés et les sérums thromboplastinés des 2 sœurs Ghislaine (n° 215) et Eliette (n° 216) à volume égal, nous avons pu constater que nous n'obtenions aucune correction :

	P.S.B.	S.T.	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Ghislaine :	0,30	0,30	120	120	120	120	120	95
Eliette :	0,30	0,30	112	110	105	92	75	85
Ghislaine :	0,15	0,15	126	107	100	103	99	87
Eliette :	0,15	0,15						

Le taux de thromboplastine à la onzième minute reste inférieur à 1 % comme il l'est chez Ghislaine et chez Eliette.

B. — MÉLANGES DE PLASMAS SULFATÉS DANS LE CADRE DU TEST PLASMATIQUE

Nous avons vu que le test plasma-céphaline était perturbé dans l'hémophilie A, l'angiohémophilie A, l'hypoaccélérimémie et certaines diathèses acquises par antithromboplastinogène. Nous avons donc limité l'étude de ces mélanges à ces quelques diathèses.

1° TESTS PLASMATIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES A.

— Si l'on mélange à volume égal les plasmas sulfatés de 2 hémophiles A, il n'y a pas de correction si les troubles des 2 hémophiles A sont quantitativement du même ordre.

— En mélangeant à volume égal les plasmas sulfatés des hémophiles n°s 105 et 14, nous n'avons obtenu aucune correction, pas plus qu'en mélangeant à volume égal les plasmas sulfatés des hémophiles n°s 105 et 157 et des hémophiles n°s 14 et 157 :

Test plasma-céphaline	1'	3'	5'	7'	9'	11'
P.S.B. n° 14 :	74	50	37	37	32	32
P.S.B. n° 105 :	63	49	36	33	32	29
P.S.B. n° 157 :	59	52	34	28	32	34
P.S.B. n° 14 + n° 105 :	63	46	35	31	30	30
P.S.B. n° 14 + n° 157 :	75	40	32	28	32	31
P.S.B. n° 105 + n° 157 :	56	34	31	31	28	30

2° TESTS PLASMATIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES A ET, ANGIOHÉMOPHILES A.

— Avec le plasma sulfaté d'un angiohémophile A, il n'y a pas non plus de correction mutuelle si les taux de thromboplastine sont du même ordre, ce que nous avons constaté en mélangeant à volume égal les plasmas sulfatés de l'hémophile n° 5 et de l'angiohémophile n° 210 :

Test plasma céphaline	1'	3'	5'	7'	9'	11'
P.S.B. n° 5 :	60	57	44	44	37	38
P.S.B. n° 210 :	49	49	32	28	27	30
P.S.B. n° 5 + n° 210 :	56	57	52	41	37	34

En effet le taux de thromboplastine à la onzième minute est de 15 % pour l'hémophile A, de 29 % pour l'angiohémophile A et de 20 % pour le mélange. Ainsi le facteur manquant paraît le même dans ces 2 diathèses.

3° TESTS PLASMATIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES A ET B.

Par contre, si l'on mélange à volume égal le plasma sulfaté d'un hémophile B et celui d'un hémophile A dans l'exécution du test plasmatic, on

s'aperçoit que le plasma sulfaté de l'hémophile B corrige partiellement le trouble aussi bien que le fait un plasma sulfaté témoin.

4° TESTS PLASMATIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPILES A ET D'HÉMOPILES C.

Nous avons également constaté que le plasma sulfaté d'un hémophile C corrigeait le test plasmatique d'un hémophile A presque aussi bien que le corrie un plasma sulfaté témoin.

C. — MÉLANGE DE SÉRUMS THROMBOPLASTINES DANS LE CADRE DU TEST SÉRIQUE

On sait que le test sérique est perturbé dans l'hémophilie B, et beaucoup plus discrètement dans la diathèse Hageman et dans la diathèse Stuart, enfin qu'il peut être troublé chez les sujets soumis aux antivitaminés K et chez les cirrhotiques. Nous avons essayé de mélanger, dans le cadre du test sérique (c'est-à-dire en présence d'un plasma sulfaté témoin), des sérums thromboplastinés provenant de ces différentes diathèses pour rechercher des effets correcteurs.

1° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPILES B.

Dans le cadre du test sérique, des mélanges à volume égal de 2 sérums thromboplastinés provenant de 2 hémophiles B différents ont été pratiqués chez 9 hémophiles B. Les temps moyens des tests sériques effectués sur les 35 mélanges sont du même ordre que les temps moyens des tests sériques de ces 9 hémophiles B :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Moyenne des hémophiles B :	91	75	69	58	55	44
Moyenne des mélanges :	81	67	54	43	39	38

Le taux de thromboplastine formée à la onzième minute est en moyenne de 8 % pour les 9 hémophiles B et de 14 % pour les 35 mélanges. On peut donc affirmer que les hémophiles B ne se corrigent pas entre eux. Cependant un petit hémophile B peut corriger partiellement un grand hémophile B comme dans le cas suivant où en mélangeant les sérums thromboplastinés de 2 hémophiles B dont les taux de thromboplastine à la onzième minute sont respectivement de 1,5 % et de 15 %, on trouve pour le mélange un taux de 8 % (observations nos 208 et 167).

2° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPILES C.

Nous avons mélangé, à volume égal, dans l'exécution du test sérum-céphaline, les sérums thromboplastinés des 2 hémophiles C (nos 213 et 214) et constaté qu'il n'y avait aucune correction mutuelle entre ces sérums provenant de 2 cas différents de la même diathèse.

3° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES B ET D'HÉMOPHILES C.

Nous avons mélangé à volume égal, dans le cadre du test sérique, le sérum thromboplastiné d'un hémophile B (n° 208) et celui d'un hémophile C (n° 213) et constaté une correction mutuelle incomplète entre ces 2 diathèses, puisque le taux de thromboplastine de l'hémophile B était de 1 %, celui de l'hémophile C de 29 % et celui du mélange de 63 %.

4° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES DE « HAGEMAN ».

Nous avons mélangé à volume égal, dans l'exécution du test sérique, les sérums thromboplastinés des 2 sœurs Ghislaine (n° 215) et Eliette (n° 216) atteintes de diathèse Hageman. Les temps trouvés pour les mélanges de sérums sont intermédiaires entre les temps du test sérique de Ghislaine et ceux du test sérique d'Eliette, ce qui indique que le sérum d'Eliette ne corrige partiellement celui de Ghislaine que dans la mesure où il contient un peu plus de facteur Hageman.

5° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES B ET DE HAGEMAN.

Une correction mutuelle évidente caractérise les mélanges, à volume égal, du sérum thromboplastiné de Ghislaine (n° 215) atteinte de diathèse Hageman et du sérum thromboplastiné de 8 hémophiles B. Si l'on compare le test sérique de Ghislaine, la moyenne des tests sériques des 8 hémophiles B, et la moyenne des mélanges, on se rend bien compte que les temps moyens des mélanges sont beaucoup plus courts que les temps moyens des hémophiles B et un peu plus courts que les temps de la diathèse Hageman :

Test sérum céphaline	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hageman n° 215 :	65	62	52	48	35	28
Moyenne 8 hémophiles B :	88	73	56	55	54	43
Moyenne 8 mélanges :	79	66	54	41	28	22

En somme quand le taux de thromboplastine à la onzième minute est pour les hémophiles B de 10 % et pour le Hageman de 35 %, il est de 60 % pour le mélange. On peut donc bien parler de correction mutuelle et conclure que le sérum de la diathèse Hageman contient assez de facteur B pour corriger l'hémophilie B et que le sérum de l'hémophile B contient assez de facteur Hageman pour corriger le trouble de la diathèse Hageman.

6° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES DE STUART.

Nous avons effectué un mélange à volume égal entre le sérum de la malade n° 217 et le sérum d'un autre malade atteint de diathèse Stuart, que nous avait remis le Docteur Samama. Le mélange indique qu'il n'y a pas de correction mutuelle :

Test sérum céphaline	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Malade n° 217 :	74	50	20	15	21	29
Autre malade :	60	28	13	16	18	20
Mélange :	70	40	16	18	26	28

7° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES B ET DE STUART.

Dans l'exécution du test sérique nous avons effectué un mélange à volume égal des sérums thromboplastinés d'un hémophile B (n° 186) et de notre malade atteinte de diathèse Stuart (n° 217). Nous avons pu constater que le sérum Stuart corrigeait remarquablement le trouble de l'hémophilie B, puisqu'à la 7^e minute le taux de thromboplastine était de 115 % pour le mélange quand il était de moins de 1 % pour l'hémophile B :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile B :	99	80	77	76	67	62
Stuart :	74	50	20	15	21	29
Mélange :	61	46	16	11	16	16

Par contre le trouble de la diathèse Stuart est moins complètement corrigé par le sérum de l'hémophile B, puisque le taux de thromboplastine active au lieu de descendre de 100 % à 31 % comme il le fait de la 7^e à la 11^e minute dans la diathèse Stuart, redescend cependant de 115 % à 93 % dans le mélange de la 7^e à la 11^e minute.

Nous avons retrouvé des résultats comparables en mélangeant à volume égal les sérums thromboplastinés de ce même hémophile B et du malade du Docteur Samana atteint de diathèse Stuart :

Test sérum céphaline	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophiles B :	99	80	77	76	67	62
Stuart :	60	28	13	16	18	20
Mélange :	65	33	14	12	19	22

Dans ce cas on peut même dire que le sérum Stuart corrige parfaitement l'hémophilie B (le taux de thromboplastine à la 7^e minute passe de 1 % à 93 %) alors que le sérum de l'hémophile B ne corrige pratiquement pas le trouble de la diathèse Stuart (le taux de thromboplastine du mélange redescend à 58 % à la onzième minute).

8° TESTS SÉRIQUES DES MÉLANGES D'HÉMOPHILES B ET DE CIRRHOTIQUES.

Nous avons pratiqué à 3 reprises des mélanges dans le cadre du test sérique à raison de 3 volumes de sérum thromboplastiné d'hémophile B (observation n° 205) pour 1 volume de sérum thromboplastiné de cirrhotique (observation n°s 241, 249 et 260). Les mélanges réalisent des corrections par-

tielles assez appréciables, les temps moyens des mélanges sont nettement plus courts que les temps de l'hémophile B d'une part, et les temps moyens de 3 sujets cirrhotiques, d'autre part (voir tableau). Le taux de thromboplastine à la onzième minute qui est de 5 % pour l'hémophile B et en moyenne de 3 % pour les 3 sujets atteints de cirrhose du foie s'élève en moyenne à 27 % pour les 3 mélanges :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Hémophile B :	66	57	56	54	50	50
Moyennes des 3 cirrhotiques :	82	77	73	68	61	56
Moyennes des mélanges .	68	68	66	51	40	31

La correction partielle obtenue par les mélanges des sérums d'hémophile B et de cirrhotique prouve que les troubles ne sont pas identiques dans les 2 diathèses. En effet l'hémophile B ne manque que de facteur B et il est probable que son facteur Stuart corrige le déficit de facteur Stuart du cirrhotique. Mais il est probable aussi que le cirrhotique contient plus de facteur B que l'hémophile B et corrige partiellement le déficit en facteur B de ce dernier.

III. — RECHERCHE DU POUVOIR CORRECTEUR OU DU POUVOIR ANTICOAGULANT DU SÉRUM SULFATÉ OU DE CERTAINES FRACTIONS SÉRIQUES

Le Sérum sulfaté est le sérum, vieilli de 24 heures, issu d'un caillot de sang recueilli en présence de thromboplastine, et soumis deux fois de suite à une adsorption par le sulfate de baryum (1 ml. de sérum est mélangé avec 100 mgr. de sulfate de baryum en poudre, et le mélange maintenu 10 minutes au bain-marie à 37° avant d'être centrifugé).

Ce sérum sulfaté deux fois, est démuné de la plupart des facteurs de coagulation. En effet, en tant que sérum, il ne contient plus de fibrinogène, et en tant que sérum thromboplastiné vieilli, il est privé de facteur antihémophilique A, de proaccélérine et de prothrombine. Comme ce sérum est ensuite sulfaté, il se trouve également privé de facteurs sériques adsorbables, c'est-à-dire la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B. Il ne contient plus, théoriquement du moins, que le facteur C et le facteur Hageman. C'est dire qu'il représente un réactif très incomplet qu'on ne peut substituer ni au plasma sulfaté, ni au sérum thromboplastiné dans le cadre du test de Biggs global. On ne peut donc que l'ajouter à la mixture d'incubation du test de Biggs global.

L'addition de sérum sulfaté témoin au mélange d'incubation du test global céphaline du malade a été proposée pour étudier le pouvoir correcteur du sérum sulfaté dans l'hémophilie C et la diathèse Hageman, et apporter ainsi une vérification au diagnostic de ces deux diathèses. Nous verrons, en une première partie, la valeur de l'addition du sérum sulfaté pour corriger le trouble de génération de thromboplastine dans la diathèse Hageman.

Mais le sérum sulfaté a une autre propriété, celle de rester le support d'un anticoagulant spontané pathologique, quand il en existe un, dans le plasma du malade. Les auteurs qui ont étudié les propriétés de ces exceptionnels anticoagulants circulants acquis, ont presque tous noté que l'anticoagulant, quel que fut son mode d'action, subsistait dans le sérum, même après adsorption par le sulfate de baryum. Ainsi le sérum sulfaté peut constituer le milieu de mise en évidence d'un anticoagulant circulant, qui s'y trouve presque isolé, puisqu'il y est dépourvu de la plupart des facteurs coagulants. Madame LARRIEU a proposé, pour la recherche des anticoagulants circulants, d'ajouter une petite quantité de sérum sulfaté du malade aux éléments du mélange d'incubation d'un témoin, pour voir si le sérum sulfaté du malade était capable ou non d'allonger les temps du test global-céphaline du témoin. Nous étudierons donc, dans une seconde partie, la recherche d'un anticoagulant dans l'hémophilie par cette technique, et dans une troisième partie, la mise en évidence d'un anticoagulant circulant en dehors de l'hémophilie.

A. — RECHERCHE DU POUVOIR CORRECTEUR DU SÉRUM SULFATÉ

Nous avons ajouté 0,3 ml. de sérum sulfaté témoin dilué au 1/10 au mélange d'incubation du test global-céphaline du malade, en laissant incubé :

- 0,3 ml. de sérum sulfaté témoin dilué au 1/10;
- 0,3 ml. de plasma sulfaté du malade dilué au 1/5 ;
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné du malade dilué au 1/10 ;
- 0,3 ml. de céphaline ;
- 0,3 ml. de chlorure de calcium M/40.

Cette épreuve a été pratiquée dans un cas d'hémophilie B et dans un cas de diathèse Hageman.

Dans l'hémophilie B nous avons pu constater que l'addition de sérum sulfaté n'apportait pas de correction :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	135	99	95	90	100	105
Avec sérum sulfaté :	125	95	90	90	89	87

Dans la diathèse Hageman (obs. n° 215), nous avons observé une fois une bonne correction :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	120	120	120	110	95	93
Avec sérum sulfaté :	90	70	50	55	34	20'

Une autre fois, la correction nous a paru minime, comme si le sérum témoin avait été privé du facteur Hageman correcteur par l'adsorption :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	135	120	120	120	99	95
Avec sérum sulfaté :	112	90	90	82	80	65

CONCLUSIONS

Nous avons pu vérifier que le sérum sulfaté, privé du facteur B n'exerçait aucune correction sur l'hémophilie B, alors qu'il était susceptible de corriger, mais imparfaitement le trouble de la diathèse Hageman.

B. — RECHERCHE D'ANTICOAGULANT DANS LE SÉRUM SULFATÉ DE 42 HÉMOPHILES

Du sérum sulfaté a été emprunté à 34 hémophiles A et à 8 hémophiles B. Il a été dilué au 1/10, selon la technique de Madame LARRIEU, et ajouté au mélange d'incubation d'un témoin à la dose de :

- 0,1 ml. de sérum sulfaté du malade dilué au 1/10 pour :
- 0,3 ml. de plasma sulfaté témoin dilué au 1/5,
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné témoin dilué au 1/10,
- 0,3 ml. de céphaline.

On ajoutait alors :

- 0,3 ml. de chlorure de calcium M/40

soit immédiatement, soit 30 minutes après l'incubation du sérum sulfaté avec les 3 autres réactifs. Nous avons recouru à différents systèmes d'incubation : incubation totale avec les 3 réactifs, incubations partielles avec le plasma sulfaté témoin, ou avec le sérum thromboplastiné témoin. Enfin, nous avons recouru, en 2 cas, à du sérum sulfaté d'hémophile utilisé pur, non dilué.

1° ADDITION DE SÉRUM SULFATÉ DILUÉ D'HÉMOPHILE SANS INCUBATION PRÉALABLE AVEC LE MÉLANGE TÉMOIN.

Nous avons d'abord ajouté le sérum sulfaté de l'hémophile au mélange d'incubation témoin sans incubation préalablement à la recalcification. Aucun effet anticoagulant n'est apparu dans ces conditions dans aucun des 42 cas : dans chaque cas de génération de thromboplastine s'effectuait aussi bien pour le témoin additionné de sérum sulfaté du malade que pour le témoin additionné de sérum sulfaté témoin. Les valeurs moyennes des 34 tests pra-

tiqués en présence des sérums sulfatés de 34 hémophiles A et des 8 tests pratiqués en présence des sérums sulfatés des 8 hémophiles B, sont tout à fait comparables aux valeurs moyennes des 10 tests pratiqués en présence de 10 sérums sulfatés témoins.

Test global-céphaline témoin

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	74	53	33	20	13	13
Avec sérum sulfaté :						
des témoins :	71	58	37	24	16	15
des hémophiles A :	70	48	20	16	15	14
des hémophiles B :	73	52	31	22	17	16

CONCLUSIONS

On peut conclure que, sans incubation préalable, aucun des 42 hémophiles étudiés n'a exercé le moindre effet inhibiteur, par l'intermédiaire du sérum sulfaté, sur la génération de thromboplastine des témoins.

2° ADDITION DE SÉRUM SULFATÉ DILUÉ D'HÉMOPHILE AVEC INCUBATION PARTIELLE AU PLASMA SULFATÉ TÉMOIN.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons laissé incuber 30 minutes le sérum sulfaté dilué du témoin ou celui de l'hémophile avec le plasma sulfaté du témoin, avant d'ajouter les autres éléments du mélange d'incubation (céphaline et sérum thromboplastiné témoin). Les valeurs moyennes des 34 tests pratiqués après incubation avec le sérum sulfaté des 34 hémophiles A et des 8 tests pratiqués après incubation avec le sérum sulfaté des 8 hémophiles B, ne diffèrent pas de celles trouvées pour les 10 tests effectués après incubation avec le sérum sulfaté de 10 témoins :

Test global-céphaline des témoins

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	74	53	33	20	13	13
Avec sérum sulfaté :						
des témoins :	63	47	36	21	16	14
des hémophiles A :	68	43	28	19	16	14
des hémophiles B :	65	45	28	20	18	16

CONCLUSIONS

L'incubation préalable du sérum sulfaté du malade avec le plasma sulfaté témoin ne fait apparaître d'inhibition ni dans l'hémophilie A, ni dans l'hémophilie B.

3° ADDITION DE SÉRUM SULFATÉ DILUÉ D'HÉMOPHILE AVEC INCUBATION PARTIELLE AU SÉRUM THROMBOPLASTINE TÉMOIN.

Dans une troisième série d'expériences, nous avons fait incuber 30 minutes le sérum sulfaté du témoin ou celui de l'hémophile A avec le sérum thromboplastiné témoin, avant d'ajouter les autres éléments du mélange d'incubation du témoin (céphaline + plasma sulfaté témoin). Les valeurs moyennes des 34 tests pratiqués après incubation avec le sérum sulfaté des 34 hémophiles A et des 8 tests pratiqués après incubation avec le sérum sulfaté des 8 hémophiles B, sont sensiblement les mêmes que celles des 10 tests pratiqués après incubation avec le sérum sulfaté des 10 témoins :

Test global-céphaline des témoins

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	74	53	33	20	13	13
Avec sérum sulfaté :						
des témoins :	60	36	24	17	15	14
des hémophiles A :	59	31	18	16	14	14
des hémophiles B :	69	47	27	22	19	16

CONCLUSIONS

L'incubation préalable du sérum sulfaté du malade avec le sérum thromboplastiné témoin ne fait apparaître d'inhibition ni dans l'hémophilie A, ni dans l'hémophilie B.

4° ADDITION DE SÉRUM SULFATÉ NON DILUÉ D'HÉMOPHILE AU MÉLANGE TÉMOIN.

Nous avons comparé chez 2 malades suspectés d'avoir un anticoagulant circulant, l'effet du sérum sulfaté pur non dilué à celui de l'effet du sérum sulfaté dilué au 1/10.

— Dans l'observation n° 43, il n'y a pas de différence dans les résultats, si l'on emploie le sérum pur au lieu du sérum dilué au 1/10 quand on ne recourt pas à une incubation préalablement à la recalcification :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans incubation :						
Sérum sulfaté au 1/10 :	65	63	59	35	20	13
Sérum sulfaté pur :	85	67	60	35	21	16

Par contre, si l'on compare les résultats obtenus après incubation préalable, on s'aperçoit que 30 minutes d'incubation avec le sérum sulfaté font apparaître une inhibition de la formation de thromboplastine du témoin quand le sérum sulfaté est pur, alors que cette inhibition n'apparaît pas quand le sérum est dilué :

Après incubation :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
Sérum sulfaté au 1/10 :	60	47	27	15	12	12
Sérum sulfaté pur :	105	86	76	75	66	50

— Dans l'observation n° 92, on trouve une différence appréciable entre l'effet du sérum sulfaté pur qui exerce toujours une action anticoagulante même sans incubation et l'effet du sérum sulfaté dilué au 1/10, dépourvu de pouvoir anticoagulant.

Sans incubation, le sérum sulfaté dilué au 1/10 n'empêche pas la thromboplastine du témoin d'atteindre 111 % à la onzième minute, alors que le sérum pur inhibe la formation de la thromboplastine dont le taux est à 13 % à la onzième minute :

Sans incubation :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
Sérum sulfaté au 1/10 :	81	60	36	23	11	10
Sérum sulfaté pur :	118	95	83	74	70	54

Après incubation, le sérum sulfaté dilué au 1/10 n'empêche pas la thromboplastine du témoin d'atteindre le taux de 115 % à la onzième minute, alors que le taux devient inférieur à 1 % quand du sérum sulfaté pur a été utilisé :

Après incubation :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
Sérum sulfaté au 1/10 :	87	69	58	50	28	17
Sérum sulfaté pur :	110	109	105	102	98	96

CONCLUSIONS

Autant qu'on puisse conclure sur 2 cas, on a l'impression que l'addition de sérum sulfaté a plus de chance de faire apparaître l'anticoagulant quand le sérum est ajouté pur que quand il est apporté dilué au dixième.

C. — MISE EN ÉVIDENCE DU POUVOIR ANTICOAGULANT DU SÉRUM SULFATÉ OU DE CERTAINES FRACTIONS SÉRIQUES DANS LES DIATHÈSES ACQUISES PAR ANTICOAGULANT SPONTANÉ

Nous avons pu mettre en évidence le pouvoir anticoagulant du sérum sulfaté dans l'observation n° 227 et le pouvoir anticoagulant de certaines fractions électrophorétiques du plasma dans l'observation n° 225. Nous rapporterons les procédés utilisés et les résultats obtenus.

1° ADDITION DE SÉRUM SULFATÉ DU MALADÉ AU MÉLANGE D'INCUBATION D'UN TÉMOIN.

Du sérum sulfaté 2 fois a été emprunté successivement à un témoin et à la malade de l'observation n° 227, et utilisé à l'état pur, non dilué, pour être ajouté au mélange d'incubation d'un témoin. Le mélange total d'incubation comportait donc :

- 0,1 ml de sérum sulfaté du témoin ou du malade,
- 0,3 ml de plasma sulfaté témoin dilué au 1/5,
- 0,3 ml de sérum thromboplastiné témoin dilué au 1/10,
- 0,3 ml de céphaline.

Après une incubation de 30 minutes, on ajoutait :

- 0,3 ml de chlorure de calcium M/40.

Dans ces conditions, nous avons pu constater que le sérum sulfaté témoin allongeait légèrement les temps du Test de Biggs global du témoin, peut-être par le simple effet de la dilution, peut-être aussi par l'effet d'inhibiteurs physiologiques. Mais cette inhibition était minime puisque le taux de thromboplastine formée à la onzième minute était encore de 80 % au lieu de 110 %, c'est-à-dire pratiquement normal. Par contre, le sérum sulfaté de la malade inhibait complètement la formation de la thromboplastine dont le taux à la onzième minute d'incubation, passait de 110 % à moins de 1 % ; c'est ce qu'on peut vérifier en lisant le tableau :

Test global-céphaline du témoin

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Sans sérum sulfaté :	95	90	75	30	15	12
Avec sérum sulfaté :						
Du témoin :	75	70	60	36	20	18
De la malade :	110	107	100	100	100	90

CONCLUSIONS

Ainsi l'antithromboplastinogène responsable de la diathèse hémorragique de Madame LAF. (observ. n° 227) se retrouve bien dans le sérum sulfaté où on peut le mettre en évidence par ce procédé.

2° ADDITION DE FRACTIONS ÉLECTROPHORÉTIQUES DU SÉRUM DU MALADE AU MÉLANGE D'INCUBATION D'UN TÉMOIN.

Dans l'observation n° 225 des fractionnements électrophorétiques effectués par MM. FAVRE-GILLY, CREYSEL et THOUVEREZ leur ont permis, grâce au test de Biggs et Douglas, de localiser l'anticoagulant circulant (antithromboplastinogène) dans une bande électrophorétique correspondant aux gamma globulines. Leurs résultats ont été présentés en 1958 à Rome au 7^e Congrès de la Société Internationale de Transfusion Sanguine. Nous les rapporterons à nouveau ici.

— Le procédé a consisté à faire migrer, sur papier, pendant 24 heures le sérum du malade dans une cuve électrophorétique, puis à découper, au bout de 24 heures, 4 bandes de ce papier, correspondant approximativement aux albumines, aux alpha, aux bêta et aux gamma-globulines. Chaque bande était trempée dans un tube contenant une certaine quantité de plasma témoin, et ceci pendant une heure de façon à assurer un certain temps d'incubation à 37°. Le plasma était ensuite sulfaté et dilué au 1/10 et ajouté à du sérum thromboplastiné témoin dilué au 1/5, à de la céphaline, et à du chlorure de calcium M/40, suivant les proportions classiques du test global-céphaline. La formation de la thromboplastine était étudiée successivement dans le mélange d'incubation du témoin simple, du témoin dont le plasma avait, au préalable, incubé 1 heure à 37°, d'abord seul, puis en présence des différentes bandes de papier électrophorétique.

Les résultats indiquent que seule la bande 4, correspondant aux gamma globulines, a exercé un effet inhibiteur sur le plasma témoin lors de l'incubation préalable, en allongeant nettement les temps du test global-céphaline des témoins :

Test global-céphaline du témoin

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Plasma simple :	55	10	10	10	10	12
Plasma incubé 1 h. à 37° :	60	9	10	10	10	11
avec Bande 1 (Albumines) :	32	10	10	11	11	11
avec Bande 2 (α globulines) :	84	13	11	11	12	11
avec Bande 3 (β globulines) :	71	10	10	9	13	13
avec Bande 4 (γ globulines) :	75	66	28	25	25	25

En effet les taux de thromboplastine formée à la onzième minute restent tous supérieurs à 100 % quand le plasma témoin a été incubé avec les 3 premières bandes alors qu'il passe de 107 % à 44 % quand l'incubation a eu

lieu en présence de la 4^e bande qui contient surtout des gamma-globulines. On peut noter de plus à la lecture des temps successifs qu'on retrouve ce blocage de la thromboplastinoformation signalé pour les anticoagulants : la formation de la thromboplastine commence normalement, puis se bloque à la 5^e minute, le taux de thromboplastine formée restant voisin de 40 % de la 5^e à la 13^e minute.

CONCLUSIONS

Ainsi l'antithromboplastinogène responsable de la diathèse hémorragique dans l'observation n° 225 se retrouve dans la fraction des gamma-globulines à l'électrophorèse, comme en fait foi le test de génération de thromboplastine.

IV. — RECHERCHE DU POUVOIR ANTITHROMBOPLASTINE PAR LE TEST DE BIGGS SUBSTRAT

Lorsqu'on substitue, dans le test « global-céphaline » d'un témoin, le substrat d'un malade à celui du témoin on peut mettre en évidence un effet anticoagulant de type antithromboplastine dans le substrat du malade. Si l'on pratique le test « global-céphaline » d'un hémophile en présence du substrat de l'hémophile, on fait apparaître un trouble plus accentué de la thromboplastinoformation que lorsqu'on utilise un substrat témoin : cet effet BRIDGE serait pour certains la preuve de la présence d'un anticoagulant « antithromboplastine incomplète » dans le sang de l'hémophile.

1^o LE TEST DE BIGGS SUBSTRAT ET L'EFFET ANTITHROMBOPLASTINE.

En procédant à la substitution du substrat d'un malade au substrat d'un témoin dans l'exécution du test « global-céphaline » du témoin, on réalise ce qu'on est convenu d'appeler le test substrat du malade.

Ce test a été pratiqué dans un cas d'hémophilie A (obs. n° 73), dans deux cas d'hémophilie C (obs. n°s 213 et 214), dans 2 cas de diathèse Hageman (obs. n°s 215 et 216) et dans un cas de cirrhose alcoolique du foie (obs. n° 242) : il a été trouvé normal dans tous ces cas. Nous l'avons également pratiqué dans 2 cas de diathèse par anticoagulant de type antithromboplastinogène (obs. n°s 225 et 227) et trouvé normal dans les 2 cas.

Nous l'avons enfin pratiqué dans le cas d'héparinémie expérimentale (obs. n° 228) et dans 3 cas de diathèse par anticoagulant du type de l'héparine, au cours d'un lupus érythémateux (obs. n°s 229 et 230) ou au cours de myélome (obs. n° 231). Nos résultats montrent que le test substrat était normal dans l'observation n° 229 et n° 230, mais qu'il était légèrement troublé dans l'héparinémie provoquée (obs. n° 228) et dans le myélome (obs. n° 231) :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Observation 228 :	140	60	51	19	19	18
Observation 229 :	120	77	20	19	17	17
Observation 230 :	150	60	35	15	15	15
Observation 231 :	171	120	104	52	28	19

CONCLUSIONS

Nous n'avons noté que dans 1 ou 2 cas d'héparinémie ou de diathèse par antithrombine un test substrat légèrement perturbé. Ce test n'est en principe franchement modifié que dans les diathèses par anticoagulant, et, parmi celles-ci, que dans les diathèses par antithromboplastine (RAMOT et SINGER, BONNIN, COHEN et HICKS).

2° LE TEST DE BIGGS SUBSTRAT DE L'HÉMOPHILE ET L'EFFET BRIDGE.

En 1958, NOUR-ELDIN et WILKINSON ont montré que la génération de thromboplastine déjà très insuffisante quand on effectuait le test « global-céphaline » d'un hémophile avec substrat témoin, était encore plus ralentie et plus déficiente si l'on empruntait également le substrat à l'hémophile. Cet « effet BRIDGE » est renforcé si le plasma de l'hémophile est utilisé non dilué. NOUR-ELDIN et WILKINSON ont interprété ce phénomène en alléguant l'existence d'un anticoagulant BRIDGE qu'on trouverait aussi bien dans le plasma de l'hémophile B que dans celui de l'hémophile A, et qui exercerait un effet inhibiteur sur la thromboplastine incomplète formée par l'hémophile et non sur la thromboplastine complète formée par un sujet normal. Mais HOUGIE a montré en 1959 qu'il n'y avait pas besoin de recourir à l'hypothèse d'un anticoagulant pour expliquer l'effet BRIDGE. D'après HOUGIE cet effet s'explique par le seul fait que la globuline antihémophilique du substrat intervient encore dans la formation de la thromboplastine quand celle-ci s'est formée très incomplètement dans le mélange d'incubation, comme il se passe chez l'hémophile. Si le substrat est emprunté à un témoin, la thromboplastine incomplète de l'hémophile peut être légèrement complétée au cours de la réaction terminale. Si le substrat est celui de l'hémophile, il est dépourvu de globuline antihémophilique et ne peut contribuer à compléter la thromboplastine du mélange d'incubation. L'effet BRIDGE apparaît plus facilement quand on utilise du plasma concentré au lieu de le diluer au 1/5 : NOUR-ELDIN en a conclu qu'il était bien dû à un anticoagulant, atténué par la dilution, et plus actif dans le plasma concentré. HOUGIE fait remarquer qu'un plasma citraté concentré apporte plus de citrate de soude dans la réaction et qu'il suffit d'augmenter la concentration du calcium pour masquer l'effet d'allongement des temps de coagulation.

CHAPITRE VIII

APPLICATION DU T.G.T. A LA SURVEILLANCE DES CORRECTIONS IN VIVO

Dans la surveillance biologique des thérapeutiques employées par le clinicien dans les diathèses hémorragiques congénitales ou acquises, nous avons eu l'occasion d'apprécier la valeur du test de génération de la thromboplastine.

Ce test a été pratiqué dans quelques cas, pour apprécier l'efficacité de la **vitamine K₁** ou de la **cortisone**. Mais notre expérience porte surtout sur les contrôles pratiqués avant et après **transfusions** de sang total, de plasma antihémophilique, de globuline antihémophilique ou de fractions plasmatiques, tous produits préparés par le Centre régional de Transfusion sanguine de Lyon.

Nous rapporterons les résultats de T.G.T. effectués lors de contrôles biologiques de l'efficacité de ces traitements dans :

- 21 cas d'hémophilie A,
- 4 cas d'hémophilie B,
- 1 cas d'angiohémophilie,
- 2 cas de diathèse Hageman,
- 1 cas de diathèse Stuart,
- 1 cas d'anticoagulant spontané,
- 1 cas d'avitaminose K du nourrisson.

I. — DANS L'HÉMOFILIE A

Sur les 158 hémophiles A de notre statistique, un tiers environ a été hospitalisé dans le Service pour y recevoir des transfusions isolées ou répétées de sang complet, de plasma antihémophilique ou de globuline antihémophilique. Ces transfusions ont été imposées dans la plupart des cas par des hémorragies; mais il a pu s'agir aussi de transfusions d'épreuves préalables à une intervention chirurgicale ou à des avulsions dentaires et destinées à évaluer la correction qu'elles pouvaient apporter « in vitro » aux différents

tests de la coagulation. Ainsi nous avons été amenés à pratiquer des tests de génération à **21 hémophiles A** pour estimer les corrections apportées au test global et plasmatique par ces transfusions de diverses natures; comme le test plasmatique varie la plupart du temps dans le même sens et dans les mêmes proportions que le test global, nous rapporterons seulement les résultats obtenus avec ce dernier. Nous avons pratiqué des contrôles immédiatement avant et immédiatement après la transfusion, dans les heures suivantes, et 24 heures après la fin de cette dernière. Pour rendre les résultats comparables entre eux, nous avons tenu compte de l'âge et du poids du sujet transfusé.

1° ÉTUDE DE LA CORRECTION DU TEST «GLOBAL-CÉPHALINE» IMMÉDIATEMENT APRÈS LA TRANSFUSION.

Nous avons pratiqué 23 fois des T.G.T. immédiatement avant et immédiatement après transfusion. Dans 19 cas un effet correcteur a pu être noté : dans 6 cas, nous avons jugé la correction obtenue parfaite; dans 6 autres cas, la correction nous a paru assez bonne, mais non parfaite; nous avons qualifié de médiocre la correction pourtant observée dans 7 autres cas. Enfin, nous avons constaté dans 4 cas une absence totale de correction.

— Corrections parfaites.

Nous avons admis que la correction était parfaite chaque fois que la courbe représentative du test se trouvait située dans l'aire de dispersion normale, c'est-à-dire lorsque le taux de thromboplastine atteint à la 11^e minute était au moins de 75 %. Cette parfaite correction a été notée dans les observations n^{os} 2, 46, 114, 117, 134, 146, c'est-à-dire pour 3 malades présentant une forme clinique moyenne, pour 1 malade atteint d'une forme légère et 2 malades d'une forme fruste. Avant la transfusion, ces malades présentaient un taux de thromboplastine variant de 6 % à 29 %; après la transfusion, le taux variait de 75 % à 115 %. Toutes les fois cette correction a été obtenue à l'aide de 350 ml. de plasma antihémophilique.

Les résultats suivants, exprimés en temps, donnent un exemple typique de correction parfaite.

Observation 134 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Avant transfusion :	69	55	39	39	37	36"
Immédiatement après :	99	85	72	42	18	15"

Toutes les corrections parfaites ont donc été notées chez des malades présentant au départ, un taux de thromboplastine supérieur à 6 %; aucune correction parfaite n'a été rencontrée chez les malades dont les taux étaient inférieurs à 6 %.

— Corrections assez bonnes.

Nous considérons comme telles des corrections importantes où les courbes, tout en se rapprochant beaucoup des valeurs normales, restent cependant en dehors de l'aire de dispersion témoin après la 11^e minute d'incuba-

tion, le taux atteint à cette minute étant situé entre 30 % et 75 %. Nous avons noté une assez bonne correction dans les observations n^{os} 50, 86, 92, 96, 100 et 146, correspondant à tous les degrés de gravité ; le taux initial de thromboplastine était situé entre 0 % et 29 % ; après la transfusion ces taux variaient de 31 % à 58 % ; ces corrections ont été obtenues 2 fois avec 350 ml. de sang total et 4 fois avec 350 ml. de plasma antihémophilique.

Les résultats suivants, exprimés en temps, relevés dans l'observation n^o 50 sont un exemple d'assez bonne correction :

Observation n ^o 50 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Avant transfusion :	75	62	60	49	49	40"
De suite après :	76	53	53	36	27	23"

On peut donc dire qu'à quantité de plasma antihémophilique égale à 350 ml., on ne peut espérer qu'une correction assez bonne mais imparfaite chez des malades présentant un taux de thromboplastine inférieur à 6 % ou atteints d'une forme clinique grave.

— Corrections médiocres.

Dans les corrections que nous avons estimées médiocres, les courbes représentatives du test global sont certes améliorées, mais elles restent cependant assez lointaines de l'airé de dispersion normale, les taux obtenus à la 11^e minute étant compris entre 5 % et 30 %. Sept de nos cas répondent à une telle définition (les observations n^{os} 11, 58, 75, 88, 89, 103 et 136), c'est-à-dire 4 formes cliniques graves et 3 formes moyennes dont les taux initiaux sont inférieurs à 3 %. Après la transfusion, les taux obtenus étaient compris entre 6 % et 20 %. Les doses injectées ne dépassaient pas 500 ml. de sang dans 3 observations (11, 88, 103), 150 ml. de fraction I de Cohn dans l'observation n^o 75, et 350 ml. de plasma antihémophilique dans les observations 58, 89, 136.

L'observation n^o 103 fournit le type d'une correction médiocre (les résultats sont exprimés en temps) :

Observation n ^o 103 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Avant transfusion :	105	95	96	87	85	85"
Après transfusion :	71	59	53	52	48	48"

Toutes les corrections médiocres observées l'ont donc été chez des malades atteints de formes cliniques graves ou moyennes, ou dont le taux initial était inférieur à 3 %.

— Absence de Correction.

La courbe représentative du test global reste au même niveau, avant et après la correction. Nous avons observé ce fait 4 fois, dans les observations n^{os} 11, 43, 73, 75 qui sont celles de 3 malades atteints de forme grave et d'un malade présentant une forme moyenne ; les doses de sang étaient de

500 ml. dans les observations n^{os} 11 et 43 ; celles de plasma antihémophilique étaient de 350 ml. dans les observations 73 et 75. Les taux de thromboplastine formée préalablement à toute transfusion étaient tous inférieurs à 1,8 % à la 11^e minute et ils sont restés tels après transfusion; les résultats, exprimés en temps, trouvés dans l'observation n^o 11 en sont un exemple :

Observation n ^o 11 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
	—	—	—	—	—	—
Avant transfusion :	89	85	82	73	71	63''
Après transfusion :	95	86	87	85	81	65''

Une seule transfusion, même abondante, ne suffit donc pas à corriger une hémophilie A de forme grave, ou dont le taux de thromboplastine formée à la 11^e minute est inférieur à 1,8 %.

En conclusion de cette étude du T.G.T. immédiatement après la transfusion, nous constatons que :

— à dose égale de sang ou de plasma antihémophilique, la correction dépend du taux initial de thromboplastine formée par le malade : une dose de 350 ml. corrige parfaitement tous les taux supérieurs à 20 %, alors que pour les taux inférieurs à 20 %, nous n'avons noté que 2 corrections parfaites pour 3 corrections imparfaites, 3 médiocres et 2 absences de réaction.

— à taux égal de thromboplastine formée, la réponse n'est pas toujours la même pour une dose égale de plasma antihémophilique; ainsi, pour 7 malades dont le taux était inférieur à 5 %, nous relevons, en réponse à une dose de 350 ml. de plasma antihémophilique, 3 corrections assez bonnes, 2 médiocres et 2 nulles. Des phénomènes de résistance aux transfusions sanguines jouent probablement chez certains malades, même s'ils ne présentent pas, in vitro, d'anticoagulant circulant; un défaut d'utilisation ou une élimination trop rapide de la globuline antihémophilique sont à évoquer dans ce cas où l'on perçoit une discordance entre la qualité de la correction in vitro et la médiocrité de la correction in vivo.

2^e ÉTUDE DE LA CORRECTION DU TEST GLOBAL-CÉPHALINE DANS LES 24 HEURES SUIVANT LA CORRECTION.

Après avoir étudié, dans 21 cas, la correction immédiate de la génération de la thromboplastine en pratiquant les tests de BIGGS moins de 30 minutes après la fin de la transfusion, nous avons recherché ce que devenait la courbe représentative du test global dans les 4 heures suivant la fin de la transfusion pour 3 cas, et dans les 24 heures pour 8 cas. Nous avons exprimé les résultats trouvés dans le tableau suivant, en indiquant cette fois les **pourcentages** de thromboplastine formée.

Obs.	Nature transfusion	avant transf.	15' après	4 heures après	24 heures après
43	500 ml. sang	0,2	0,1		0,1
103	500 ml. sang	0,3	6,5		3
96	350 Plasma A.H.	0,7	37		20
11	500 ml. sang	1,8	9	3	1,4
11	500 ml. sang	1,2	1,5		1,8
117	350 ml. Plasma A.H.	17,5	68	35	25
146	350 ml. Plasma A.H.	29	53	31	23
114	350 ml. Plasma A.H.	68	86		48

— dans les 4 heures suivant la transfusion, on peut remarquer encore un certain effet correcteur, mais il n'est plus de la même qualité que celui noté immédiatement après la transfusion :

- dans l'observation 117, la correction qui était parfaite n'est plus qu'assez bonne,

- dans l'observation 146, la correction, assez bonne, se maintient à peu près telle, mais le taux obtenu s'est déjà considérablement abaissé.

- dans l'observation 11, la correction qui était médiocre est devenue presque nulle.

On peut donc dire que dans les 3 cas étudiés, l'amélioration du taux de thromboplastine notée immédiatement après la transfusion a déjà diminué au moins de moitié 4 heures après la transfusion.

— dans les 24 heures suivant la transfusion :

Dans 2 observations (103 et 96), on note encore un petit effet correcteur. Dans 2 autres observations (11 et 117), l'effet correcteur a disparu ou presque disparu. III n'y a pas d'effet correcteur après 24 heures dans les observations 11 (2) et 43, mais il n'y en avait pas non plus dans les minutes suivant la transfusion.

Enfin, dans les observation 146 et 114, on peut remarquer que la transfusion a entraîné immédiatement un effet correcteur mais que, 24 heures après, le taux présenté par l'hémophile est plus bas que celui trouvé préalablement à la transfusion. Pour expliquer ce phénomène, certains auteurs pensent que le facteur antihémophilique apporté par la transfusion serait entièrement utilisé mais entraînerait aussi une consommation du stock personnel de l'hémophile lorsque celui-ci n'est pas nul au départ.

En conclusion, on peut admettre qu'après une transfusion de 350 ml. de plasma antihémophilique ou de 500 ml. de sang, l'effet correcteur obtenu dans certains cas immédiatement après la transfusion a disparu la plupart du temps après 24 heures ou s'est considérablement estompé. Il semble aussi que cet effet correcteur diminue au moins de moitié dans les 4 heures suivant la transfusion.

Pour obtenir une correction parfaite, il faudrait donc transfuser plus abondamment ou renouveler le geste transfusionnel toutes les 4 ou 6 heures.

Mais, sur le plan pratique, on peut se demander s'il y a lieu de se mettre toujours dans les conditions de la correction parfaite, ou s'il ne suffit pas, dans bon nombre de cas, d'atteindre une correction partielle pour enrayer une hémorragie.

II. — DANS L'HÉMOPHILIE B

Nous avons eu l'occasion de contrôler avant et après transfusion 4 hémophiles B sur les 50 de notre statistique. Il s'agit des observations n^{os} 173, 181, 185 et 190 ; les malades ont reçu du sang complet ou du plasma anti-hémophilique. Nous avons pratiqué des tests de génération de suite après la perfusion, puis avec un délai de 4 heures, de 24 heures, de 1 semaine ou de 3 semaines.

— **Immédiatement après la perfusion**, nous avons chaque fois retrouvé un certain effet correcteur. Ainsi, dans l'observation n^o 173 où le malade présente ordinairement un taux compris entre 1 % et 5 % à la 11^e minute, une transfusion de 350 ml. de plasma a fait monter ce taux à 10 %. Dans l'observation n^o 181, le taux de 10 %, présenté par le malade avant une transfusion de 150 ml. de plasma est devenu de 35 % à la suite de celle-ci. On constate de même dans les autres observations une amélioration du taux initial immédiatement après la transfusion.

— **Dans les heures suivant la transfusion** ; l'amélioration est déjà moins nette dans les 4 heures ; ainsi dans l'observation n^o 181, le taux de 34 % obtenu à la suite de la transfusion, n'était plus que de 30 %.

24 heures après la transfusion, le taux de thromboplastine était retombé au niveau où il se trouvait avant la transfusion dans les observations n^{os} 173, 181 et 185.

L'observation suivante nous fournit un exemple typique de contrôle de l'effet correcteur chez un hémophile B (résultats exprimés en temps) :

Observation 181	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Avant transfusion 150 ml. plasma AH :	72	39	35	34	43	42
Immédiatement après transfusion :	67	41	35	33	28	28
4 heures après transfusion :	78	78	63	43	40	29
24 heures après transfusion :	66	49	48	43	42	42

— **une semaine après une transfusion** de 350 ml. de plasma, nous avons pu vérifier dans l'observation n^o 190, que le taux de thromboplastine était encore de 103 %. Il est vrai qu'il s'agit d'un hémophile fruste dont le taux moyen se situe ordinairement autour de 75 % ; nous avons pu d'ailleurs constater que 3 semaines plus tard le taux était retombé de 103 % à 75 %.

En conclusion, nous pouvons dire que les hémophiles B étudiés, présentent une certaine augmentation de leur taux de thromboplastine initiale immédiatement après la transfusion ; cette amélioration dépend de la gravité de leur atteinte, de la nature et de la quantité des transfusions. Dans les heures

qui suivent la transfusion, nous n'avons pas retrouvé de chute paradoxale du taux de thromboplastine formée au delà du taux initial comme nous l'avons vu dans 2 cas d'hémophilie A. Contrairement à l'opinion classique, nous n'avons pas constaté de persistance de l'amélioration du taux initial au delà de la 24^e heure après la transfusion, sauf dans un cas d'hémophilie B fruste. On doit cependant à la vérité de reconnaître que notre expérience n'a pour base qu'un petit nombre de contrôles et que ceux-ci n'ont pas porté sur les fractions plasmatiques nouvellement en usage (P.P.S.B. et C.S.B.).

III. — DANS L'ANGIOHÉMOPHILIE

Nous avons constaté que, dans l'angiohémophilie, les malades présentent souvent une atteinte clinique moins sévère que ne le laisserait prévoir leur taux de thromboplastine formée à la 11^e minute. Il en est ainsi de cet élève de 13 ans de l'école de Montain (obs. n° 210), présentant une angiohémophilie A de forme clinique légère chez lequel nous avons constamment trouvé un taux de thromboplastine inférieur à 10 %. Avant une transfusion de 2,5 gr. de Fraction I, nous lui avons trouvé notamment, un taux de 10 % de thromboplastine. Une demi-heure après cette transfusion, les courbes représentatives des tests global et plasmatique étaient entièrement inscrites dans l'aire normale de dispersion et le taux obtenu était de 93 %. On peut dire qu'à taux initial égal, il n'eût pas été possible d'obtenir une correction de cette qualité chez un hémophile A.

IV. — DANS LA DIATHÈSE HAGEMAN

Des transfusions de 250 ml. de plasma ont été administrées aux 2 malades atteints de diathèse Hageman (obs. n° 215 et 216). Des tests de génération ont été pratiqués immédiatement avant et immédiatement après dans les deux cas, puis 24 et 72 heures après dans l'observation n° 215. Les résultats trouvés sont les suivants :

Observation 215 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
avant la transfusion :	110	93	91	90	80	76	—
immédiatement après :	82	80	67	45	35	25	—
24 heures après :	67	61	51	29	28	20	—
72 heures après :	57	47	40	30	28	30	—
Observation 216 :							
avant la transfusion :	79	71	58	59	49	44	43
immédiatement après :	76	59	48	25	19	18	19

On voit qu'immédiatement après la transfusion les corrections sont bonnes dans les 2 cas puisque dans la forme majeure (obs. 215) de la diathèse Hageman, le taux de thromboplastine formée qui était inférieur à 1 % est

devenu de 44 %, et dans la forme mineure le taux est passé de 9 % à 79 %. Dans l'observation n° 215, on voit la correction se maintenir pendant 24 heures encore; 72 heures plus tard le taux commence seulement à redescendre puisqu'il est encore à ce moment de 29 %. On peut donc conclure qu'une simple transfusion de 250 ml. de plasma suffit à corriger le trouble du test de génération constaté dans la diathèse Hageman, et que la correction apportée au test global comme au test sérique est encore sensible plusieurs jours après cette transfusion.

V. — DANS LA DIATHÈSE STUART

Nous avons eu l'occasion de contrôler, à l'aide de tests globaux, l'efficacité de transfusions de fractions plasmatiques préparées par le Centre de Transfusion sanguine, et notamment de **la fraction C.S.B.** (Convertine-Stuart-Facteur antihémophilique B) administrée à une malade atteinte de diathèse Stuart (obs. n° 217) :

Observation 217 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
avant C.S.B. :	72	33	14	15	16	20	23
1 heure après C.S.B. :	63	29	13	13	17	17	19
6 heures après C.S.B. :	53	28	13½	13	13	13½	14
24 heures après C.S.B. :	61	43	24	14	14	15	15
48 heures après C.S.B. :	58	40	21	15	14	15	17

La courbe représentative du test pratiqué avant la perfusion de la fraction C.S.B. est caractéristique de la diathèse Stuart, et le taux de thromboplastine formée à la 11^e minute est de 68 % ; une heure après cette perfusion, la courbe est entièrement comprise dans l'aire témoin, et si elle a encore tendance à se relever, le taux de thromboplastine est de 86 % ; à partir de la 6^e heure, les courbes sont entièrement normales, et le taux de thromboplastine oscille entre 100 et 110 %. Quarante-huit heures plus tard, ce remarquable résultat se maintient encore.

Plus décevante a été, par contre, l'épreuve à **la vitamine K₁** ; à la suite d'une épreuve de charge d'une durée de 5 jours, les résultats des tests globaux sont les suivants :

Observation 217 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Avant K ₁ :	61	42	17	16	20	22	23
Après 5 jours de K ₁ :	75	74	53	27	18	20	25

On voit que la vitamine K₁ n'entraîne aucune correction et que les courbes représentatives des tests conservent l'allure rencontrée dans les déficits en facteur Stuart.

Nous pouvons donc dire que si la vitamine K_1 ne permet pas de corriger le trouble de la thromboplastinoformation dans la diathèse Stuart, la fraction C.S.B. présente une action efficace et durable puisque le T.G.T. est encore corrigé 48 heures après perfusion d'une telle fraction.

VI. — DANS LES DIATHÈSES PAR ANTICOAGULANT SPONTANÉ

Dans un cas d'anticoagulant spontané de type antithromboplastinogène (obs. 225), assez puissant pour perturber à la fois le test global, le test plasmatique et le test sérique, nous avons pratiqué un T.G.T. après un an de traitement par la **cortisone**, alors que le malade était très amélioré cliniquement et biologiquement. Les 3 tests global, plasmatique et sérique indiquent une formation de thromboplastine un peu moins rapide que celle du témoin, mais quantitativement proche de la normale (78 %). Nous rapportons les résultats des tests globaux avant et après traitement :

Observation 225 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
avant traitement :	54	40	37	37	35	35	35
après 1 ans cortisone :	120	110	97	82	28	18	14

VII. — DANS LES HYPOPROTHROMBINÉMIES PAR CARENCE

Nous avons signalé que les hypoprothrombinémies par carence rencontrées chez le nourrisson présentent un test global et un test sérique perturbés. Ces diathèses réagissent bien à la vitamine K. Les résultats du test global avant et après un tel traitement, sont les suivants :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
avant traitement :	70	64	46	42	35	28	28
après 10 jours traitement K_1 :	52	23	11	13	13	14	13

Ainsi, en même temps que l'activité prothrombinique redevient normale, on voit se corriger le test de génération de la thromboplastine.

Il convient de signaler ici que dans le trouble du test global et du test sérique rencontrés dans les traitements anticoagulants au long cours, il suffit d'arrêter une telle médication pour que l'on voie, au bout de 24 heures, se combler le déficit portant à la fois sur le facteur B et sur le facteur Stuart.

CONCLUSIONS

De cette étude, il ressort que le test de BIGGS et DOUGLAS est un test très sensible pour juger de la correction biologique d'une diathèse hémorragique.

Il permet d'apprécier l'efficacité d'une thérapeutique donnée. Nous avons vu que la vitamine K₁ par exemple, corrige bien les troubles de génération de la thromboplastine accompagnant les hypoprothrombinémies du nourrisson, et mal la diathèse Stuart.

Mais notre expérience porte surtout sur le contrôle de l'effet correcteur de transfusions de diverses natures, et il nous est apparu que les diathèses hémorragiques pouvaient être distinguées selon la qualité de la correction biologique :

— certaines sont d'une correction facile et relativement durable (48 h.), comme la diathèse Hageman, la diathèse Stuart, certaines hémophiles B frustes.

— d'autres sont d'une correction facile mais temporaire (24 h. au plus), notamment les hémophilies A, frustes ou légères et même certaines hémophilies B.

— d'autres enfin sont d'une correction difficile et partielle : telles sont la majorité des hémophilies A et B nécessitant souvent des transfusions abondantes et répétées.

Rappelons cependant pour finir, qu'il n'existe pas forcément de corrélation entre la qualité de la correction biologique et l'efficacité thérapeutique, et qu'une correction même imparfaite, peut suffire à enrayer une hémorragie.

CHAPITRE IX

LE TEST DE GÉNÉRATION DE THROMBOPLASTINE EN PRÉSENCE DE PLAQUETTES

Nous avons utilisé pour exécuter ce test la technique de SOULIER et Madame LARRIEU exposée page 32.

A chaque sujet nous avons prélevé du sang veineux dans 3 tubes : 9 ml. dans un tube siliconé citraté, 10 ml. dans un tube oxalaté par mélange de Wintrobe et 3 ml. dans un tube ordinaire contenant 1 goutte de thromboplastine.

— La **suspension de plaquettes** était obtenue à partir du sang citraté siliconé centrifugé pendant 10 mn. à 1.800 tours minute dans une centrifugeuse à froid (-4°) ; on recueillait par décantation environ 3 ml. de plasma que l'on centrifugeait dans les mêmes conditions pendant 2 mn. à 1.800 tours, toujours en tube siliconé. Le culot plaquettaire était alors lavé une première fois dans une solution de complexon à 1 % ; on centrifugeait dans les mêmes conditions que précédemment, on décantait et on lavait 3 fois en sérum physiologique en recentrifugeant après chaque lavage. On remettait alors en suspension dans une quantité de solution tampon égale au tiers du volume initial du plasma.

— Le **plasma sulfaté**, le **sérum thromboplastiné**, le **substrat** et la **solution calcique** étaient préparés comme pour le test global-céphaline (voir page 49).

L'exécution de la réaction consistait à rassembler au bain-marie à 37° une série de 7 tubes contenant 0,1 ml. de substrat, puis à faire incuber dans un autre tube :

- 0,3 ml. de plasma sulfaté dilué au 1/5,
- 0,3 ml. de sérum thromboplastiné dilué au 1/10,
- 0,3 ml. de suspension de plaquettes,
- 0,3 ml. de solution calcique.

Nous déclenchions le chronomètre et prélevions de 2 minutes en 2 minutes :

- 0,1 ml du mélange et
- 0,1 ml. de solution calcique pour les ajouter à
- 0,1 ml. de substrat,

et nous notions chaque fois le temps de coagulation du substrat.

Ce test a été exécuté chez 60 témoins et dans une série de cas pathologiques ; nous avons appliqué successivement le test global plaquettes et le test plaquettaire qui consiste à substituer le plasma sulfaté et le sérum thromboplastiné d'un témoin à ceux du malade. Ce dernier test a été pratiqué dans :

- 7 cas de diathèses hémorragiques congénitales plasmatiques ;
- 4 cas de diathèses hémorragiques congénitales plaquettaires ;
- 55 cas de cardiopathies congénitales ;
- 10 cas d'hémopathies acquises (myéloses et polyglobulies) ;
- 25 cas de cirrhose alcoolique du foie.

Ce sont les résultats de ce test dans tous ces cas qui feront l'objet de ce chapitre.

I. — LE TEST DE BIGGS GLOBAL-PLAQUETTES CHEZ 60 TÉMOINS

Nous avons pratiqué des tests « global-plaquettes » de génération de thromboplastine à 60 sujets considérés comme normaux en mettant en présence une suspension de leurs plaquettes avec leur plasma sulfaté et leur sérum thromboplastiné.

Les temps trouvés ont été portés sur un diagramme de dispersion, portant en abscisse le temps d'incubation et en ordonnée le temps de coagulation. Nous rapportons dans le tableau suivant les valeurs extrêmes et l'intervalle les séparant à chaque minute d'incubation ainsi que les temps correspondants de la moyenne et de la médiane ; nous calculerons ensuite une aire de dispersion corrigée, d'ailleurs très peu différente de l'aire expérimentale :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	40" à 79"	39"	60"	60"
2 ^e	12 à 57	45	25	22
5 ^e	9 à 33	24	14,2	13
7 ^e	9 à 21	13	13,1	13
9 ^e	8 à 19	11	13,5	14
11 ^e	8 à 19	11	13,6	14
13 ^e	9 à 20	11	14,3	14

1^o AIRE DE DISPERSION NON CORRIGÉE.

A partir des valeurs extrêmes des temps trouvés, nous pouvons définir une aire de dispersion non corrigée dont les caractéristiques sont les suivantes (fig. 26) :

— la limite inférieure présente une dénivellation de 31 entre les valeurs extrêmes inférieures de 40" et de 9". Sa pente, très marquée de la 1^{re} à la 3^e minute peut être considérée comme nulle par la suite.

— **la limite supérieure** unit les valeurs de 79'' et de 20'' et sa dénivellation est de 59 ; sa pente, très marquée de la 1^{re} à la 7^e minute s'annule au delà.

— **le premier côté** (ou premier intervalle) est de 39'', c'est-à-dire environ 4 fois plus long que le **second côté** (ou dernier intervalle) qui n'est que de 11'.

— **l'étendue des intervalles** à l'intérieur de l'aire va en diminuant jusqu'à la 7^e minute, puis elle est stable aux 3 dernières minutes d'incubation étudiées.

— **la surface totale** de cette aire est de 20 cm² environ. Elle est la somme de **surfaces partielles** qui vont en diminuant progressivement : la surface est de 12 cm² entre la première et la 5^e minute, de 4 cm²,5 entre la 5^e et la 9^e, de 3 cm²,5 entre la neuvième et la 13^e.

2° LA TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est représentée par la moyenne et la médiane (fig. 26).

— **La courbe moyenne** unit la valeur de 60'' à la première minute à celle de 14,3'' à la treizième ; entre ces 2 valeurs, elle présente donc une **dénivellation** de 46 environ ; mais elle atteint en réalité son point le plus bas à la 7^e minute, où elle passe par la valeur de 13''. La **pente** de cette courbe est donc variable : elle est forte de la 1^{re} à la 5^e minute (dénivellation de 45,8) ; puis elle peut être considérée comme nulle de la 5^e à la 9^e (pas de dénivellation) ; elle s'inverse enfin entre la 9^e et la 13^e minute, la courbe ayant légèrement tendance à se relever.

— **La médiane** présente, entre la valeur de 60'' et celle de 14'', une **dénivellation** de 46, égale à celle de la moyenne dont elle suit les variations de **pente**. Elle présente un trajet pratiquement identique à celui de la moyenne sauf aux 3^e et 5^e minutes où elle s'en écarte légèrement, dénotant alors l'asymétrie de la distribution.

3° LA DISTRIBUTION DES VALEURS SUR L'AIRES.

A chaque minute d'incubation, nous avons étudié la distribution des valeurs à l'aide d'histogrammes :

— **à la première minute**, la répartition des valeurs est symétrique et correspond à une courbe de GAUSS très aplatie.

— **aux 3^e et 5^e minutes**, la distribution qui s'effectue sur un intervalle assez large, est asymétrique et correspond nettement à une distribution logarithmique normale.

— **à la 7^e minute**, la répartition est toujours asymétrique, mais elle s'effectue sur un intervalle plus court et la distribution se rapproche beaucoup d'une distribution de GAUSS.

— **aux 9^e, 11^e et 13 minutes**, la répartition est symétrique et répond à une distribution normale de GAUSS. D'après nos calculs, la distribution théorique qui se rapproche, avec la meilleure approximation de la distribution réelle pour **toutes les minutes d'incubation** est la distribution logarithmique normale.

Par ailleurs, la distribution est **homogène** à tous les temps d'incubation. On peut noter que deux échantillons de valeurs tendent à se dessiner aux 3^e et 5^e minutes d'incubation, mais on distingue moins nettement les 2 catégories de témoins apparues lorsque les tests étaient pratiqués en présence de céphaline.

4^e AIRE DE DISPERSION CORRIGÉE AVEC UN COEFFICIENT DE SÉCURITÉ DE 95 %.

A partir de la distribution théorique et de la tendance centrale de la distribution, il nous a été possible de définir, à partir de la déviation-standard un intervalle de confiance à chaque minute d'incubation. Cet intervalle ne diffère d'ailleurs de l'intervalle réel qu'aux 3^e et 5^e minutes d'incubation comme il est possible de le constater dans le tableau suivant :

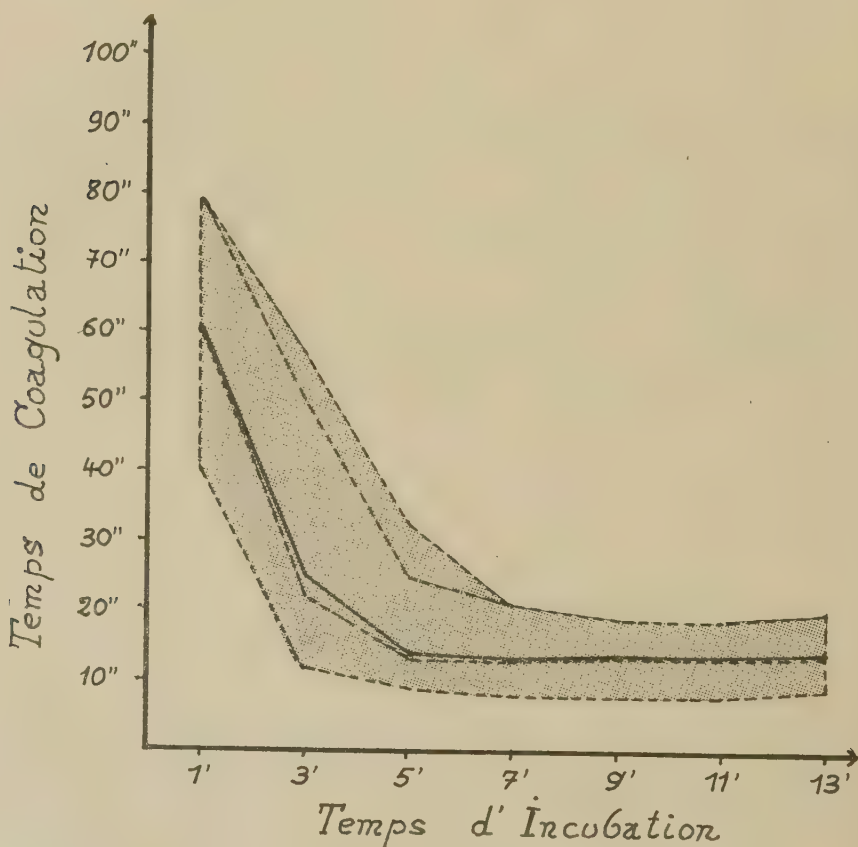


Fig. 26. — Test Global-plaquettes chez 60 témoins.

Aire de dispersion.
Moyenne.
Médiane.

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalle	Moyenne	Médiane
1 ^{re}	40" à 79"	39"	60"	60"
3 ^e	12 à 50	38	25	22
5 ^e	9 à 25	16	14,2	13
7 ^e	8 à 21	13	13,1	13
9 ^e	8 à 19	11	13,5	14
11 ^e	8 à 19	11	13,6	14
13 ^e	9 à 20	11	14,3	14

L'aire de dispersion corrigée ainsi définie présente des caractéristiques très voisines de celles de l'aire réelle de dispersion.

— le **premier**, le **second côté** et la **limite inférieure** sont semblables dans les 2 cas. La **limite supérieure** est située un peu au-dessous de la limite supérieure de l'aire totale aux 3^e et 5^e minutes.

— La **surface totale** n'est donc plus que de 18 cm² au lieu de 20 cm², la réduction portant uniquement sur la partie supérieure de l'aire, au début de l'incubation.

Deux valeurs expérimentales sont ainsi exclues de l'aire témoin corrigée avec un coefficient de 95 %, l'une à la 3^e, l'autre à la 5^e minute d'incubation, et peuvent être considérées comme aberrantes. A toutes les autres minutes, à la 11^e notamment, aucune valeur trouvée ne peut être considérée comme aberrante, et nous avons estimé inutile, dans ces conditions, de calculer une aire corrigée avec une sécurité de 99 %.

COMPARAISON DES AIRES CORRIGÉES A 95 % GLOBAL-PLAQUETTES ET GLOBAL-CÉPHALINE DES TÉMOINS.

L'aire global-plaquettes des témoins est inscrite dans l'aire global-céphaline. En effet, si la limite inférieure et le second côté des 2 aires sont comparables, le premier côté de l'aire global-plaquettes est 3 fois plus petit et sa limite inférieure est située très au-dessous de celle de l'aire global-céphaline jusqu'à la 11^e minute où l'on peut considérer que les 2 limites sont pratiquement superposables. La surface totale de l'aire global-plaquettes est 2 fois plus petite que celle de l'aire global-céphaline, et l'on peut considérer que cette différence est due uniquement à l'écart existant entre les limites supérieures des 2 aires de la 1^{re} à la 11^e minute. A partir de la 11^e minute, les 2 aires sont superposables. Il en est de même pour les courbes moyennes : la moyenne « global-plaquettes » est située au-dessous de la moyenne « global-céphaline » jusqu'à la 11^e minute à partir de laquelle les 2 courbes sont confondues.

CONCLUSIONS

La suspension de plaquettes normales constitue un réactif assez fidèle dans le test global de génération de thromboplastine : en effet, les courbes obtenues, à partir de 60 témoins, sont assez proches les unes des autres, ce qui se traduit par une aire de dispersion plus restreinte que celle obtenue avec la céphaline.

Cette suspension de plaquettes constitue un réactif particulièrement actif puisque tous les témoins ont pratiquement achevé leur thromboplastinofornation à la 7^e minute et la plupart d'entre eux à la 5^e minute.

Mais on peut considérer que :

— La rapidité de la formation de la thromboplastine, dans le test global-plaquettes, ôte à ce test un peu de sa sensibilité.

— De plus, les difficultés de la préparation de la suspension des plaquettes, le temps qu'il faut consacrer à cette préparation et la nécessité de re-préparer ce réactif chaque fois que l'on veut exécuter une série de tests, rendent cette technique assez délicate à exécuter.

II. — LE TEST GLOBAL-PLAQUETTES EN PATHOLOGIE

Nous n'avons étudié le test « global-plaquettes » que dans quelques cas pathologiques : nous donnerons les résultats obtenus dans les affections congénitales puis dans les maladies acquises, en les comparant à ceux du test « global-céphaline » pratiqué le même jour.

1^o DANS LES MALADIES CONGÉNITALES.

Nous rapporterons les résultats trouvés dans les diathèses plaquettaires et dans les déficits en facteurs plasmatiques :

— **dans les diathèses plaquettaires**, seuls les cas de **thrombasthénie congénitale** confiés par M. REVOL ont été l'objet d'un test global-plaquettes :

Observation 222 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global plaquettes :	66	37	17	16	14	16	16
Global céphaline :	83	42	36	24	16	15	15

Le test global-plaquettes est donc normal dans ce cas de thrombasthénie congénitale type Glanzmann, comme l'est le test global-céphaline.

— **dans les diathèses plasmatiques**, notre expérience porte uniquement sur quelques cas d'hémophilie A, B ou C et sur un cas de diathèse Hageman. Dans ces divers types de diathèses, les troubles indiqués par le test « global-plaquettes » sont assez voisins de ceux dénoncés par le test « global-céphaline ». Les résultats trouvés **dans un cas d'hémophilie C** en sont un exemple :

Observation 214 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global-plaquettes :	66	60	50	39	29	26	24
Global-céphaline :	79	75	69	54	40	35	27

Il semblerait cependant que le trouble soit un peu moins net avec les plaquettes du malade qu'en présence de céphaline.

Dans un cas de **diathèse Hageman**, majeure, le test global-plaquettes est également moins perturbé que le test global-céphaline correspondant :

Observation 215 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global-plaquettes :	87	77	49	41	37	32	39
Global-céphaline :	81	72	69	64	59	60	54

— **dans les cardiopathies congénitales**, le test « global-plaquettes » a été pratiqué dans les 55 cas étudiés et trouvé toujours normal, y compris dans les 7 cas pour lesquels nous avons trouvé un test « global-céphaline » et un test sérique perturbés ; l'observation 310 en est un exemple :

Observation 310 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global-plaquettes :	95	85	56	28	14	12	12
Global-céphaline :	65	60	44	29	21	21	22

2° DANS LES MALADIES ACQUISES.

Nous n'avons pas d'exemple de test global-plaquettes dans les thrombocytopénies ; mais nous avons pratiqué ce test dans quelques cas de myélose, de leucémie myéloïde ou de polyglobulie avec hyperthrombocytose et dans 11 cas de cirrhose alcoolique du foie.

— Dans un cas de **myélose aleucémique mégacaryocytaire** où la malade présentait 1.395.000 plaquettes, nous avons trouvé les résultats suivants :

Observation 325 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global-plaquettes :	65	54	58	67	65	67	60
Global-céphaline :	80	62	59	46	37	27	22

On note une forte perturbation de son test global-plaquettes et un trouble à peine marqué du global-céphaline.

— Dans 2 cas de **leucémie myéloïde**, avec hyperthrombocytose à 2.000.000, nous avons noté de même un test-global-plaquettes perturbé et un test global-céphaline pratiquement normal ; témoins les tests pratiqués chez un enfant de 13 ans hospitalisé dans le Service du Prof. BERNHEIM (GB = 230.000 ; plaquettes = 2.750.000) :

Observation 326 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
	—	—	—	—	—	—	—
Global-plaquettes :	120	112	112	107	101	96	
Global-céphaline :	85	44	24	21	19	20	20

Dans un cas de **polyglobulie** avec hyperthrombocytose à 654.000 (obs. 316), nous avons trouvé un test global-plaquettes normal.

— Dans les 25 cas de **cirrhose** de notre statistique, 11 fois des tests global-plaquettes ont été pratiqués :

- deux fois nous l'avons trouvé légèrement allongé alors que le test global-céphaline était normal (obs. 248 et 255).

- nous avons trouvé par contre un test global-plaquettes normal chez un sujet dont le test global-céphaline était perturbé (obs. 250) ; mais nous n'avons pas effectué de test global-plaquettes chez tous les cirrhotiques ayant un test global-céphaline perturbé.

CONCLUSIONS

Le test « global-plaquettes » est perturbé dans toutes les diathèses plasmatiques où le test global-céphaline est lui-même perturbé mais il semble l'être un peu moins que ce dernier.

Mais il est également troublé dans un certain nombre de diathèses plaquettaires où le test global-céphaline est strictement normal. Il est très pathologique dans les thrombopénies, mais reste normal dans la thrombasthénie de Glanzmann, il peut dénoter un trouble important dans les hyperthrombocytoses des polyglobulies, des leucémies myéloïdes et des myéloses hyperthrombocytaires.

III. — LE TEST DE BIGGS PLAQUETTAIRE

A la différence du test de BIGGS « global-plaquettes » où tous les réactifs sont empruntés au sujet à examiner, le test de BIGGS plaquettaire met en jeu les plaquettes du sujet en présence des autres réactifs appartenant au témoin. Le test de BIGGS plaquettaire des témoins n'est donc pas différent du test de BIGGS global-plaquettes de ces derniers. Il s'en va de même en pathologie où ce test permet d'apprécier la valeur du facteur III plaquettaire. Nous exposerons les résultats trouvés dans quelques diathèses congénitales et maladies acquises.

1° DANS LES MALADIES CONGÉNITALES.

Nous avons pratiqué ce test dans :

- 1 cas de thrombopénie congénitale (obs. n° 221),
- 3 cas de thrombasthénie de Glanzmann (obs. n°s 222, 223, 224),
- 1 cas d'hémophilie B (obs. n° 159),

- 1 cas d'hémophilie C (obs. n° 214),
- 2 cas de diathèse Hageman (obs. n°s 215 et 216),
- 1 cas d'angiohémophilie A (obs. n° 209),
- 1 cas de diathèse Stuart (obs. n° 217),
- 1 cas d'hypoconvertinémie (obs. n° 218),
- 55 cas de cardiopathies congénitales (obs. n°s 261 à 315).

Le test plaquettaire a été trouvé normal dans toutes ces affections sauf dans le cas de thrombopénie congénitale. On pouvait s'attendre à le trouver normal dans toutes les diathèses plasmatiques, même celles où le test global-plaquettes était perturbé, mais nous devons souligner qu'il était normal même dans les 3 cas de thrombasthénie de Glanzmann dont nous rapportons les résultats :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation 222 :	76	31	15	15	14	14	16
Observation 223 :	115	75	33	12	11	11	
Observation 224 :	45	12	12	12	12	13	

2° DANS LES MALADIES ACQUISES.

Notre expérience porte sur :

- 1 cas de myélose hyperthrombocytaire (obs. n° 325),
- 2 cas de leucémie myéloïde hyperthrombocytaire de l'enfant (obs. n°s 326 et 327),
- 7 cas de polyglobulie avec ou sans hyperthrombocytose (obs. n°s 316, 317, 318, 321, 322, 323, 324).
- Dans le cas de **myélose aleucémique mégacaryocytaire**, on trouvait une hyperthrombocytose à 1.395.000 plaquettes, le test plaquettes était perturbé comme le test global-plaquettes, mais il devenait normal si l'on diluait au tiers la suspension de plaquettes de la malade comme l'indiquent les résultats suivants :

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Observation 325 :							
Plaquettes :	53	52	52	52	48	49	45
Plaquettes diluées au 1/3 :	52	47	37	22	15	11	10

— Dans les 2 cas de **leucémie myéloïde** de l'enfant publiés par GILLY et GERMAIN, THOUVEREZ a également observé le même phénomène : l'hyperthrombocytose atteignait 2.200.000 chez un enfant et 2.140.000 chez l'autre ; le T.G.T. plaquettaire était très perturbé mais se normalisait si l'on diluait la suspension plaquettaire comme l'indiquent les résultats obtenus dans l'observation n° 326 :

Observation n° 326 :	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Malade :	—	—	—	—	—	—
Plaquettes pures :	118	92	93	78	63	68
Plaquettes diluées au 1/4 :	74	51	21	19	10	10
Plaquettes diluées au 1/8 :	63	51	20	12	10	10
Témoin :						
Plaquettes :	80	73	58	34	15	11

— Dans les 7 cas de polyglobulie examinés nous avons trouvé le test plaquettaire légèrement troublé dans 4 cas sur 7 ; ces 4 cas répondait 1 fois à une hyperthrombocytose (750.000 plaquettes), 1 fois à une thrombocytopénie (58.000 plaquettes) et 2 fois à un nombre de plaquettes normal. Les tests normaux correspondaient 2 fois à une augmentation numérique des plaquettes et 1 fois à un nombre normal de plaquettes. En somme, le test plaquettaire n'était pas perturbé dans tous les cas de polyglobulie : il l'était dans le cas de thrombocytopénie, mais il ne l'était que dans 1 cas sur 3 d'hyperthrombocytose, et nous l'avons trouvé troublé dans 2 cas normaux.

— Dans la **cirrhose alcoolique du foie**, nous avons trouvé le T.G.T. plaquettaire normal dans 24 cas sur 25 : le seul cas où le test était discrètement perturbé était celui d'un malade dont le nombre de plaquettes était abaissé à 140.000 (obs. 254).

CONCLUSIONS

Le test plaquettaire est normal dans les diathèses plasmatiques où le test global-céphaline est perturbé. Il n'est perturbé qu'à titre exceptionnel dans la cirrhose alcoolique du foie, dans la mesure où apparaît une thrombocytopénie. Il n'est franchement troublé que dans les diathèses plaquettaires dont le test global-céphaline est normal et qui sont d'une part les thrombocytopénies et d'autre part les hyperthrombocytoses observées dans la myélose, la leucémie myéloïde et certaines polyglobulies ; il peut d'ailleurs être perturbé dans la polyglobulie même quand le nombre des plaquettes est normal ; il reste par contre normal dans la thrombasthénie de Glanzmann.

CHAPITRE X

LE SCREENING-TEST

Nous avons choisi pour exécuter ce test la technique originale de HICKS et PITNEY (page 38).

A chaque sujet, 9 ml. de sang étaient prélevés dans un tube siliconé et citraté que l'on centrifugeait pendant 15 minutes à 2.000 tours minute.

— **Le plasma déplaqueté** était recueilli par décantation du tube précédent après centrifugation, puis il était dilué au 1/20 dans la solution tampon de MICHAELIS;

— **La céphaline**, préparée selon BELL et ALTON, et remise en solution dans le tampon de MICHAELIS, était diluée (entre 1/40 et 1/60);

— **La solution calcique** était du $\text{Cl}_2 \text{ Ca M}/40$;

— **Le substrat** était du plasma citraté déplaqueté du témoin.

Pour l'exécution de chaque test, nous avons préparé une série de 10 tubes au bain-marie, chaque tube recevant d'avance 0,1 ml. de substrat.

Dans un plus grand tube, le mélange incubateur comprenait :

— 0,5 ml. de plasma à examiner dilué au 1/20,

— 0,5 ml. de céphaline,

et après une minute d'incubation :

— 0,5 ml. de $\text{Cl}_2 \text{ Ca M}/40$.

Un opérateur pouvait alors déclencher le premier chronomètre, et de 2 minutes en 2 minutes jusqu'à la 10^e minute, puis à la 15^e minute et à la 20^e minute, pratiquer des prélèvements de 0,1 ml. du mélange pour les introduire avec 0,1 ml. de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ dans le tube correspondant contenant 0,1 ml. de substrat ; un autre chronomètre permettait de mesurer le temps de coagulation du substrat.

Cette technique a été appliquée à 15 sujets normaux et à 23 cas pathologiques.

I. — LE SCREENING-TEST CHEZ 15 TÉMOINS

Nous avons pratiqué des « Screening-tests » chez 15 témoins. Il ne nous est donc pas permis d'effectuer un calcul d'erreur comme nous l'avons fait avec les résultats du test de BIGGS « global-céphaline » où notre étude portait sur 300 témoins. Il nous est possible cependant de présenter les résultats trouvés en donnant les valeurs extrêmes à chaque minute d'incubation, les intervalles des variations et les valeurs moyennes et médianes.

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Intervalles	Moyenne	Médiane
2°	55" à 165"	110	103	100
4°	11 à 98	87	52	60
6°	11 à 40	29	20	15
8°	10 à 19	9	14	14
10°	10 à 18	8	14	15
15°	11 à 25	14	17	17
20°	17 à 31	14	23	25

1° AIRE DE DISPERSION DES VALEURS.

Elle est définie à partir des valeurs extrêmes de la distribution à chaque minute d'incubation. Sa silhouette est comparable à celle d'un L dont la branche horizontale aurait tendance à se relever (fig. 27). On peut lui décrire 2 côtés et 2 limites.

— **Le premier côté**, ou premier intervalle, est de 110".

— **Le second côté**, ou dernier intervalle, est de 14".

— **La limite inférieure**, qui joint les valeurs extrêmes inférieures, unit la valeur de 55" à celle de 17" ; elle est concave vers le haut et sa pente permet de lui décrire 3 segments : de la 2° à la 4° minute, la pente est très forte, de la 4° à la 5° minute la pente est nulle, de la 15° à la 20° minute la pente est faible et s'inverse par rapport à celle du 1^{er} segment car cette limite a tendance à se relever.

— **La limite supérieure**, qui joint les valeurs extrêmes supérieures, unit la valeur de 165" à celle de 31" ; elle est, elle aussi, concave vers le haut, et les variations de sa pente nous autorisent à distinguer 3 segments :

— de la 2° à 8° minute la pente est très forte ;

— de la 8° à la 10° minute la pente est nulle ;

— de la 10° à la 20° minute, la pente est faible mais n'a plus la même direction que celle du premier segment puisque la limite a tendance à se relever comme le fait la limite inférieure.

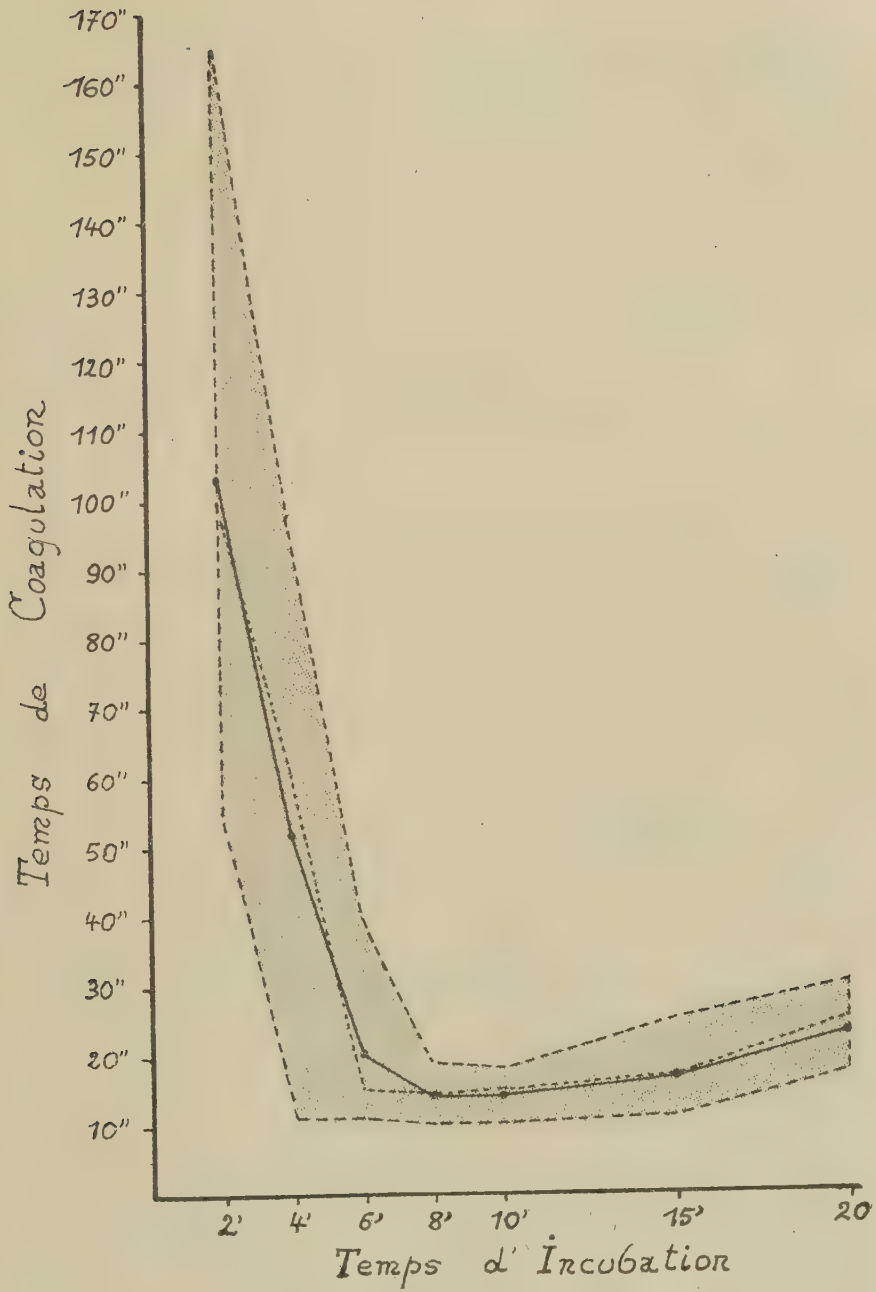


Fig. 27. — Screening-test chez 15 Témoins.

Aire de dispersion.
Moyenne.
Médiane.

— **Les intervalles**, très étendus de la 2^e à la 6^e minute, diminuent rapidement d'importance, puis deviennent stables au 8^e et 10^e minutes où leur étendue est de douze à treize fois plus petite qu'à la seconde minute : ils reprennent enfin de l'importance aux 15^e et 20^e minutes où ils atteignent une étendue qui est presque le double de celle qu'ils présentaient à la 10^e minute ; mais surtout ils commencent à se décaler vers le haut.

2° LA TENDANCE CENTRALE DE LA DISTRIBUTION.

Elle est représentée par la moyenne et la médiane.

— **la courbe moyenne** unit les valeurs extrêmes de 103" et de 23" ; le sens est la rapidité de sa pente nous permettent de lui décrire 3 segments :

— de la 2^e à la 8^e minute, elle unit la valeur de 103" à celle de 14" franchissant rapidement une dénivellation de 89 en se dirigeant du haut vers le bas selon une forte pente ;

— de la 8^e à la 10^e minute, sa pente et sa dénivellation sont nulles et ce segment de la courbe est horizontal ;

— de la 10^e à la 20^e minute, elle présente une dénivellation de 9 entre les valeurs de 14" et de 23" ; la pente est faible mais s'est inversée, la courbe se dirigeant maintenant de bas en haut.

— **la courbe médiane** unit les valeurs extrêmes de 100" et de 25" ; elle présente dans son ensemble la même allure générale donc les mêmes variations de pente que la courbe moyenne. Elle atteint cependant son point le plus bas à un moment de l'incubation un peu plus précoce que ne le fait la moyenne (à la 6^e minute au lieu de la 8^e minute).

3° COMPARAISON AVEC LE TEST DE BIGGS « GLOBAL-CÉPALINE » DES TÉMOINS.

Cette comparaison ne peut être effectuée de façon rigoureuse car nous avons pratiqué des « screening-tests » chez 15 témoins seulement, alors que notre expérience du test « global-céphaline » porte sur 300 sujets. Par ailleurs, les temps d'incubation choisis ne sont pas les mêmes pour les deux tests, et, surtout, nous n'avons pas poursuivi nos tests « global-céphaline » au delà de la 13^e minute d'incubation alors que les screening-tests ont été effectués jusqu'à la 20^e minute.

Cependant, si l'on dispose les résultats trouvés dans les 2 tests sur un même graphique, il semble que l'on puisse dire que la thromboplastinoformation est plus rapide avec le test « global-céphaline » qu'avec le « screening-test » entre la 1^e et la 6^e minute, où la courbe moyenne « global-céphaline » est située au-dessous de la courbe « screening » ; de la 6^e à la 11^e minute la thromboplastinoformation présente les mêmes qualités dans les deux tests, les courbes moyennes étant pratiquement confondues ; il est à noter que les intervalles de dispersion à la 11^e minute sont très voisins. Par contre, la dégradation de la thromboplastine formée apparaît déjà nettement ébauchée à la 13^e minute dans le « screening-test » alors qu'elle est à peine esquissée dans le test « global-céphaline ».

II. — LE SCREENING-TEST EN PATHOLOGIE

Notre expérience du « screening-test » en pathologie est assez restreinte puisque nous l'avons pratiqué seulement dans les 23 cas suivants :

- 10 cas d'hémophilie A,
- 8 cas d'hémophilie B,
- 1 cas d'angiohémophilie A,
- 2 cas de diathèse HAGEMAN,
- 1 cas de diathèse STUART,
- 1 cas de traitement anticoagulant au long cours.

1° DANS L'HÉMOPHILIE A.

Nous avons pratiqué un « screening-test » chez 10 hémophiles A (obs. 6, 12, 37, 56, 84, 89, 102, 107, 137, 149). Sans donner le détail des résultats trouvés, nous rapporterons d'abord les **valeurs extrêmes trouvées** à chaque minute d'incubation pour l'ensemble des 10 tests :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
	—	—	—	—	—	—	—
Valeurs extrêmes supér. :	156	120	100	90	70	40	40"
Valeurs extrêmes infér. :	80	57	30	18	15	15	19"

Nous étudierons ensuite la position des courbes représentatives de chaque test relativement à l'aire de dispersion « screening » témoin, puis en les comparant avec les courbes représentatives des tests « global-céphaline » pratiqués le même jour chez le même malade.

Position des courbes par rapport à l'aire « screening » témoin.

- Aucune courbe n'est **située entièrement en dehors de l'aire témoin**.
- 8 des 10 courbes sont **situées partiellement sur l'aire témoin** ; parmi celles-ci, 5 vont quitter l'aire à un moment donné de l'incubation (Obs. n^{os} 137, 107, 102, 56, 89) ; les 3 autres, situées sur l'aire au début de l'incubation, vont y revenir avant la 15^e minute (obs. n^{os} 12, 149, 37) ; nous donnerons un exemple de ces deux types de courbes :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
	—	—	—	—	—	—	—
Obs. 137 (forme grave) :	112	110	93	75	45	38	40
Obs. 37 (forme moyenne) :	100	72	41	37	23	22	19
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

— Enfin 2 des courbes sont **entièrement situées sur l'aire témoin** et ne peuvent être considérées comme pathologiques (obs. 84 et 6) :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 6 (forme fruste) :	92	86	30	18	15	19	25
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

Comparaison avec les résultats du test « global-céphaline ».

Aucune des 10 courbes « global-céphaline » correspondantes n'est située sur l'aire témoin céphaline ; aux deux courbes trouvées normales avec le « screening-test » correspondent donc des courbes « global-céphaline » perturbées. Quant aux 8 courbes trouvées perturbées avec le « screening-test », 7 d'entre elles sont moins perturbées que les courbes correspondantes « global-céphaline », une seule indiquant une trouble de la même importance (obs. n° 102).

2° DANS L'HÉMOPHILIE B.

Des « screening-tests » ont été pratiqués chez 8 hémophiles B (obs. n°s 163, 166, 167, 176, 184, 187, 201 et 208).

Les **valeurs extrêmes** trouvées pour l'ensemble des tests sont les suivantes :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Valeurs extrêmes supér. :	195	159	125	95	73	54	66"
Valeurs extrêmes infér. :	90	27	13	12	15	14	15

Nous étudierons ensuite la position des courbes représentatives de chacun des tests sur l'aire témoin : nous les comparerons enfin aux courbes « global-céphaline » correspondantes.

Position des courbes par rapport à l'aire « screening » témoin.

— 2 des 8 courbes étudiées sont **entièrement situées en dehors de l'aire témoin** (obs. n°s 176 et 184) ; citons en exemple les résultats de l'observation 184 :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. n° 184 (forme grave) :	172	100	67	58	46	54	55"
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

— 5 des 8 courbes sont **partiellement situées sur l'aire témoin** ; 3 d'entre elles vont abandonner l'aire à un moment donné de l'incubation (obs. n°s 166, 167 et 187) et 2 vont quitter cette aire pour y revenir à partir de la 15^e minute (obs. n°s 163 et 208) ; les observations 166 et 163 nous fourniront un exemple de chacun de ces 2 types de courbes :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 166 (forme grave) :	156	140	85	81	60	43	53
Obs. 163 (forme légère) :	120	117	110	48	22	22	25
Moyenne des témoins :	103	52	20	14	14	17	23

— L'une des 8 courbes est entièrement située sur l'aire témoin :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 201 (forme légère) :	90	27	13	12	15	14	15
Moyenne des témoins :	103	52	20	14	14	17	23

Comparaison avec les résultats du test « global-céphaline ».

Aucune des 8 courbes correspondantes « global-céphaline » n'est entièrement sur l'aire témoin céphaline : le test « global-céphaline » a donc détecté un cas d'hémophilie B inapparent par le « screening-test (obs. n° 201).

Quant aux 7 cas détectés à la fois par les 2 types de tests :

— 5 apparaissent plus nettement perturbés avec le test « global-céphaline » (184, 166, 167, 187, 208).

— 1 indique un trouble du même ordre avec les deux tests (163).

— 1 autre apparaît plus nettement perturbé avec le screening (176).

3° DANS L'ANGIOHÉMOPHILIE.

Nous avons pratiqué 2 « screening-tests » dans l'observation n° 209 qui est celle d'un angiohémophile A :

Obs. 209 :	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
1 ^{er} test :	110	45	29	18	17	23	28
2 ^e test :	120	110	55	27	18	19	32
Moyenne des témoins :	103	52	20	14	14	17	23

La courbe représentative du premier test sort légèrement de l'aire témoin entre la 4^e et la 10^e minute ; la deuxième courbe est entièrement comprise dans l'aire témoin ; ces deux courbes ne sont que légèrement situées au-dessus de la courbe moyenne des témoins.

Le trouble de la thromboplastinoformation apparaît beaucoup moins nettement qu'avec le test « global-céphaline ».

4° DANS LA DIATHÈSE HAGEMAN.

Des « screening-tests » ont été pratiqués dans les deux cas de diathèse HAGEMAN (obs. nos 215 et 216) :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 215 (forme majeure) :	120	96	100	99	95	50	58
Obs. 216 (forme mineure) :	91	79	59	55	55	35	40
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

— dans le cas de diathèse HAGEMAN majeure (obs. n° 215), la courbe sort de l'aire témoin à la 4^e minute et se trouve située très au-dessus de la courbe moyenne témoin ;

— dans le cas de diathèse HAGEMAN mineure (obs. n° 216), la courbe sort de l'aire témoin à la 6^e minute et se trouve située au-dessus de la moyenne témoin, moins cependant que dans l'observation précédente.

Si l'on compare ces courbes à celles représentatives des tests « global-céphaline » pratiqués le même jour, on voit que le « screening-test » est aussi sensible que le test « global-céphaline » pour la détection de la diathèse HAGEMAN.

5° DANS LA DIATHÈSE STUART.

Nous avons trouvé les résultats suivants dans l'observation n° 217 :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 217 :	70	25	16	15	16	19	21
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

La courbe représentative de ce test est tout à fait comparable à la moyenne des témoins, et l'on ne retrouve pas le trouble caractéristique mis en évidence par le test « global-céphaline ».

6° DANS UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT AU LONG COURS.

Dans l'observation n° 234, nous avons pratiqué un « screening-test » alors que la malade suivait depuis plus d'un an un traitement à la phényl-indanedione et que son taux de prothrombine était de 16 % :

	2'	4'	6'	8'	10'	15'	20'
Obs. 234 (AP : 16 %) :	150	136	120	120	88	31	35
Moyenne témoin :	103	52	20	14	14	17	23

On voit que la courbe représentative de ce test sort définitivement de l'aire témoin à la 4^e minute ; elle est très loin située de la moyenne témoin. Elle indique un trouble du même ordre de grandeur que celui démontré par le test « global-céphaline ».

CONCLUSIONS

Le « Screening-test » ne s'est montré perturbé que dans 8 cas sur 10 d'hémophilie A et dans 7 cas sur 8 d'hémophilie B. Il était perturbé dans 1 cas d'angiohémophilie A, 2 cas de diathèse HAGEMAN et un cas de traitement anticoagulant au long cours. Il s'est montré normal dans le cas de diathèse STUART. Dans l'ensemble, il est un peu moins perturbé que le test « global-céphaline », il est le plus souvent moins troublé, et paraît donc moins sensible. Il se comporte de la même façon dans les différentes diathèses, et n'a, par définition, pas de valeur spécifique.

CHAPITRE XI

VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU T.G.T.

L'intérêt du test de génération de la thromboplastine est multiple. Il sert à la détection de l'hypocoagulabilité due à un trouble de la thromboplastinof ormation dans certaines maladies congénitales ou acquises. L'éventail des substitutions possibles entre les divers réactifs qu'il met en jeu rend possible le diagnostic spécifique du facteur déficitaire. Des modifications ou des adaptations de la technique originale permettent d'approcher l'aspect quantitatif de ce déficit. Sa confrontation avec les données de la clinique, les enseignements de l'enquête génétique et les possibilités de la thérapeutique nous autorisent à parler de la valeur pronostique de ce test.

Nous nous proposons d'examiner l'intérêt du T.G.T. dans :

- l'hémophilie A,
- l'hémophilie B,
- les autres diathèses hémorragiques congénitales,
- les diathèses par anticoagulant spontané,
- le contrôle des médications anticoagulantes,
- diverses maladies acquises.

en comparant nos résultats avec les données de la littérature.

Nous terminerons par un essai d'interprétation d'ensemble de ce test.

I. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS L'HÉMOPHILIE A

C'est le T.G.T. qui, appliqué dès 1953 à l'étude des hémophiles a permis à Miss BIGGS de distinguer l'hémophilie vraie, avec son test global et son test plasmatique perturbés de la « Christmas Disease » dont le test sérique est perturbé en même temps que le test global. L'usage de désigner l'hémophilie vraie du nom d'hémophilie A, et l'autre affection du nom d'hémophilie B, a prévalu en France à la suite des travaux de SOULIER et LARRIEU. Dans notre série de malades, les hémophiles A sont 3 fois plus nombreux que les hémophiles B puisqu'ils sont 158 pour 50 hémophiles B.

Ces 158 hémophiles A sont tous des sujets masculins âgés de 1 an à 68 ans. Leur histoire clinique nous a conduits à les répartir en 4 groupes en distinguant les 4 formes évolutives suivantes :

— **La forme grave**, groupe 57 hémophiles, soit 36 %, atteints dès leur plus jeune âge, et ayant présenté à maintes reprises des hémorragies et surtout des hémarthroses caractérisées par de fréquentes poussées avec rechutes ou récides aux mêmes articulations. Ces hémophiles, lorsqu'ils ont atteint l'âge scolaire manquent l'école plusieurs mois par an et lorsqu'ils sont adultes sont obligés d'arrêter leur travail plusieurs semaines chaque année. Ils sont donc très gênés dans leur activité scolaire ou professionnelle et font presque chaque année d'assez longs séjours hospitaliers.

— **La forme moyenne**, groupe 67 hémophiles, soit 42 %, qui ont commencé leur carrière hémorragique plus tardivement, et qui, malgré un assez grand nombre d'hémorragies ou d'hémarthroses, ont pu passer quelques fois une année entière sans incident. Ils n'ont jamais manqué la classe plus d'un mois par an et ont pu avoir une activité professionnelle plus régulière que les précédents.

— **La forme légère**, groupe 18 hémophiles, soit 12 % qui ont présenté des hémorragies très espacées et dont les poussées d'hémarthroses ont été très rares, n'atteignant qu'une ou deux de leurs articulations. Ils peuvent passer plusieurs années sans présenter d'incidents et peuvent avoir des activités scolaires et plus tard une activité professionnelle presque normales.

— **La forme fruste**, groupe 16 hémophiles, soit 10 % que par leur histoire clinique et leur mode de vie nous n'aurions pas étiquetés hémophiles si nous n'avions pas eu des tests biologiques en faveur de ce diagnostic. Ces sujets n'ont saigné, pratiquement, qu'à la suite de traumatismes, d'interventions chirurgicales ou d'avulsions dentaires, ils n'ont jamais eu d'hémarthroses ; certains n'ont eu leur première manifestation hémorragique qu'à l'âge adulte.

A. — DÉTECTION

Dans la détection de l'hémophilie A le **test global-céphaline** se montre plus précis que le **test global-plaquettes**. Il ne nous a trompés que 2 fois sur 190, dans 1 % des tests effectués. Ces 2 tests concernaient 2 hémophiles frustes, chez lesquels de nouveaux tests globaux pratiqués quelques jours plus tard se sont montrés perturbés. D'ailleurs, dans les 2 cas où le test global était normal, le test plasmatique correspondant était perturbé (obs. 114 et 158).

Le **test plasmatique** a été trouvé aussi souvent perturbé que le test global, puisque nous ne l'avons trouvé normal que dans 1 test sur 190 (0,5 %) chez un autre hémophile fruste (obs. 84). S'il est aussi fidèle que le test global, le test plasmatique est cependant un peu moins sensible que ce dernier puisqu'il est en moyenne un peu moins troublé. En conjuguant les deux tests, global et plasmatique, nous avons donc pu détecter l'hypocoagulabilité de tous nos hémophiles A. Dans ces conditions le T.G.T. apparaît le test de détection le plus fidèle dans l'hémophilie A, puisque dans notre série de 158 hémophiles, se sont montrés hypocoagulables :

- 100 % des tests de génération de thromboplastine,
- 97 % des temps de coagulation du sang,
- 96 % des temps de Howell,
- 96 % des tests de Tolérance à l'héparine in vitro,
- 95 % des thromboélastogrammes (allongement de $r + k$),
- La consommation de prothrombine était anormale dans 90 % des cas.

B. — DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE

Le contraste d'un test plasmatique perturbé et d'un test sérique normal est assez caractéristique de l'hémophilie A (voir fig. 28) ; il n'en est cependant pas spécifique.

En effet, le trouble plasmatique peut apparaître à titre beaucoup plus exceptionnel dans 2 autres diathèses congénitales : l'angiohémophilie A et l'hypoaccélélinémie.

L'hypoaccélélinémie se distingue aisément de l'hémophilie A par un allongement important du temps de Quick et par un trouble plasmatique foncièrement différent (défaut de facteur V), si bien que les plasmas sulfatés d'hémophiles A et d'hypoaccélélinémique se corrigent mutuellement. C'est pour éliminer l'influence du facteur V sur le test plasmatique que BIGGS, EVELING et RICHARDS ont proposé d'ajouter au plasma sulfaté un plasma adsorbé et précipité qui apporte un excès de ce facteur. La technique décrite par ces auteurs et modifiée par POOL et ROBINSON, est considérée comme un test spécifique de l'hémophilie A. En réalité ce test est également perturbé dans l'angiohémophilie A, diathèse avec allongement du temps de saignement et déficit en facteur antihémophilique A.

Enfin, signalons que le test plasmatique peut également être perturbé par la présence d'un **anticoagulant circulant** inhibant la formation de la thromboplastine comme nous en avons observé dans 3 cas en dehors de l'hémophilie.

Dans notre expérience personnelle, nous avons recouru 370 fois au test plasmatique dans des cas pathologiques et nous l'avons trouvé perturbé 197 fois, dont :

- 189 fois dans les 158 cas d'hémophilie A,
- 5 fois dans les 3 cas d'angiohémophilie A,
- 3 fois dans les 3 cas de diathèse par antithromboplastinogène.

Si l'on se rapporte au nombre de cas, on peut donc conclure que dans les conditions courantes, un trouble du test plasmatique conduit, dans 96 % des cas au diagnostic d'hémophilie A.

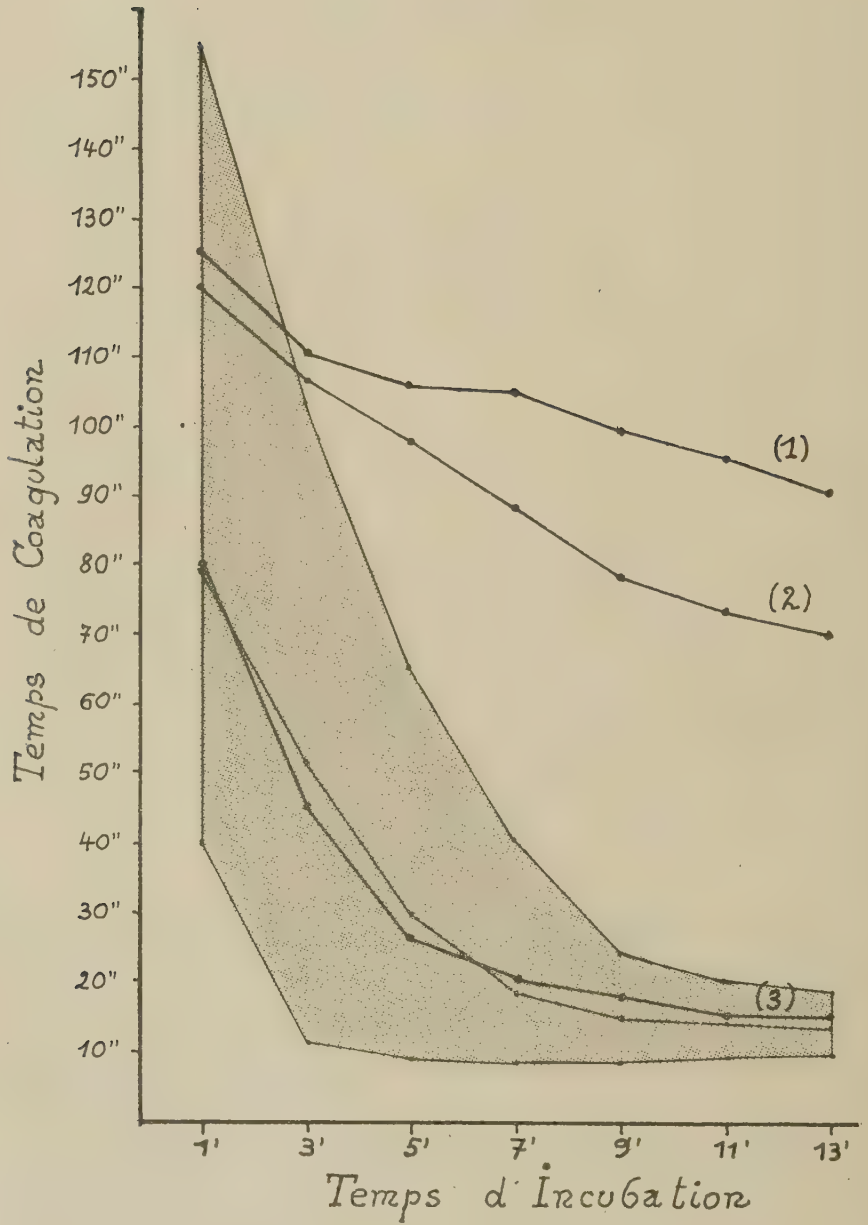


Fig. 28. — Ttest Global (1), Plasmatique (2) et Sérique (3)
dans un cas d'Hémophile A majeure (Obs. 107).

C. — DIAGNOSTIC QUANTITATIF

Le test plasmatique permet, lorsqu'il est pratiqué en présence d'un excès de facteur V, de traduire les temps en taux de globuline antihémophilique. Parmi les **techniques de dosage de la globuline antihémophilique**, nous avons cité celles de BIGGS, EVELING et RICHARDS, de PITNEY, de POOL et ROBINSON, de CORNU et LARRIEU. Avec ces techniques, PITNEY, en 1956, dans une série de 36 hémophiles A n'a pas trouvé de taux supérieur à 25 % ; cependant il distingue les formes graves, les plus nombreuses, où le taux reste inférieur à 1 %, et les formes atténuées où la gamme des taux s'étend de 1 à 25 %. BIGGS et MACFARLANE en 1958 considèrent une série de 138 hémophiles A, comparable à la nôtre par le nombre ; les taux s'étagent entre 0 % et 50 % :

- dans la forme majeure, la plus fréquente, aucun taux ne dépasse 1 % ;
- dans la forme moyenne, les taux sont de l'ordre de 3 % ;
- dans la forme légère, ils sont de l'ordre de 7 % ;
- dans la forme fruste, de 25 % à 30 %, voire 50 %.

Ces résultats ressemblent beaucoup à ceux obtenus par BRINKHOUS et GRAHAM avec une technique de dosage du facteur VIII par une méthode en un temps. Ces auteurs ont également considéré 4 formes cliniques suivant la gravité et 4 taux moyens correspondants (inférieur à 1 %, 5 %, 15 %, 35 %) ; ils admettent que dans certaines formes frustes les taux peuvent monter jusqu'à 70 %.

Personnellement, nous n'avons pas pratiqué de dosage spécifique du facteur VIII, mais en recourant au dosage de la thromboplastine formée à la 11^e minute, nous avons obtenu chez nos 158 hémophiles A des résultats analogues à ceux des auteurs précédents.

Le test global permet en effet, grâce à une courbe, d'exprimer les temps trouvés en **taux de thromboplastine formée**. Nous avons personnellement étudié la valeur du taux de thromboplastine formée à la onzième minute dans 190 tests exécutés chez 158 hémophiles A. Si l'on élimine 3 taux trouvés supérieurs à 50 % chez 2 hémophiles frustes, on peut retenir que pour 187 tests, les taux s'étagent de 0 à 50 %, mais plus de la moitié ne dépassent pas 5 % puisqu'on trouve :

- 98 taux inférieurs à 5 % ;
- 52 taux entre 5 et 12 % ;
- 28 taux entre 12 et 25 % ;
- 9 taux entre 25 et 50 %.

Si l'on étudie chaque forme clinique, on s'aperçoit quoi :

- dans les formes graves les taux s'étagent de 0 % à 10 % ;
- dans les formes moyennes les taux s'étagent de 0 à 20 % ;
- dans les formes légères les taux s'étagent de 0 à 30 % ;
- dans les formes frustes les taux s'étagent de 2 à 50 %.

Le taux médian trouvé est de :

- < 1 % pour les formes graves ;
- 7 % pour les formes moyennes ;
- 12 % pour les formes légères ;
- 30 % pour les formes frustes.

Nous avons toujours trouvé des taux légèrement supérieurs à ceux de BIGGS mais comparables à ceux de BRINKHOUS, bien qu'il s'agisse pour cet auteur de taux de globuline antihémophilique et pour nous de taux de thromboplastine.

Les taux de thromboplastine ont été évalués à plusieurs reprises chez 23 hémophiles A ; nous avons constaté des variations de taux d'une époque à l'autre de moins de 10 % chez 13 d'entre eux, de 10 à 20 % chez 5 d'entre eux et de 20 à 30 % chez 5 autres. Ajoutons que les variations supérieures à 10 % ne se voient que dans les formes légères et frustes.

D. — DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Nous avons retrouvé un caractère familial de l'hémophilie chez 99 des 158 hémophiles A, soit environ chez les 2/3 de nos malades. Cette proportion de 2 cas familiaux pour 1 cas sporadique se vérifie dans toutes les formes, aussi bien dans les formes frustes ou légères que dans les formes moyennes ou graves.

Les 99 cas familiaux se recrutent dans 72 familles différentes. Dans 52 familles nous n'avons pu examiner qu'un seul hémophile. **La comparaison entre plusieurs hémophiles d'une même famille** a pu être établie dans 20 familles dans lesquelles on ne relevait que des cas d'hémophilie A.

Pour 14 de ces 20 familles, l'importance du trouble biologique était la même pour les hémophiles de même souche ; dans 8 de ces 14 familles on notait de plus une similitude de la forme clinique ; dans les 6 autres familles les formes cliniques restaient voisines d'un sujet à l'autre : hémophilie majeure dans certaines familles avec des formes graves ou moyennes suivant les sujets, hémophilie mineure dans d'autres familles avec des formes légères ou frustes.

Dans 6 autres familles on est frappé au contraire de constater des différences importantes de taux d'un sujet à l'autre dans une même famille : des différences radicales entre les formes cliniques apparaissent dans 4 de ces familles.

Ainsi dans les 2/3 des familles étudiées on a l'impression qu'il n'y a qu'une catégorie de malades et dans 1/3 des familles on peut se demander s'il n'y a pas 2 catégories correspondant biologiquement et cliniquement à une forme majeure et à une forme mineure.

La recherche des conductrices est un autre problème génétique ; elle consiste à examiner biologiquement les mères ou les filles d'hémophiles connus, qui sont les conductrices certaines, et les sœurs d'hémophiles qui sont des conductrices possibles. Cette recherche peut être effectuée à l'aide du

test plasmatique ou du dosage de la globuline antihémophilique ; on peut également rechercher le pouvoir correcteur du plasma sulfaté de la conductrice sur le test plasmatique de l'hémophile. Les résultats des recherches effectuées chez les mères d'hémophiles sont, dans l'ensemble, assez décevants mais varient un peu suivant les auteurs : Miss BIGGS a trouvé des taux de globuline antihémophilique abaissés de 19 % à 77 % chez 5 mères sur 7 examinées ; ALAGILLE et Madame PROU-WARTELLE en examinant 17 conductrices certaines n'ont trouvé un trouble du test plasmatique que dans la moitié des cas ; et IKALA dans une série de même nombre n'a relevé un trouble que dans le tiers des cas ; c'est la proportion notée par PITNEY et ARNOLD ; VERSTRAETE n'a relevé d'anomalie du T.G.T. chez aucune mère d'hémophile.

Nous même n'avons pratiqué de test plasmatique que chez 3 mères d'hémophiles A graves (nos 18, 38 et 89) et n'avons relevé aucun trouble dans ces tests.

Il ne semble donc pas qu'on puisse, actuellement, se fier au T.G.T. pour la détection des conductrices d'hémophilie.

E. — VALEUR PRONOSTIQUE

On peut se demander tout d'abord, s'il existe une concordance valable entre le taux de thromboplastine trouvé chez un hémophile et la forme clinique présentée.

En partant du **taux de thromboplastine**, on peut s'apercevoir que :

- **au-dessous de 5 %**, on trouve surtout des formes graves et déjà un certain nombre de formes moyennes ;
- **entre 5 % et 12 %**, on trouve surtout des formes moyennes, mais encore quelques formes majeures et déjà quelques formes légères ;
- **entre 12 % et 25 %**, on trouve surtout des formes légères, mais encore quelques formes moyennes et déjà quelques formes frustes ;
- **au-dessus de 25 %**, on ne trouve plus que des formes frustes.

Le taux de thromboplastine, comme le taux de facteur VII a donc une **valeur pronostique** certaine dans l'hémophilie A, à cette restriction près qu'il est susceptible de varier dans certaines limites, chez le même hémophile, d'une époque à l'autre. L'étude des taux nous a, par ailleurs, laissé entrevoir que les **formes majeures d'hémophilie A** (graves et moyennes) **sont biologiquement et cliniquement immuables**, alors que les formes mineures (légères et frustes) seraient biologiquement et cliniquement à potentiel variable, compte tenu de l'erreur d'approximation de la technique utilisée. COOPERBERG et TEITELBAUM ont montré que chez le sujet normal le taux de facteur VIII augmentait entre 40 et 50 ans, proposant même d'utiliser de préférence du sang d'homme âgé dans le traitement de l'hémophilie. Etant donné que l'on constate une diminution de la gravité de l'hémophilie à partir de 40 ou 50 ans nous avons comparé les taux trouvés chez les sujets les

plus âgés de notre statistique à ceux trouvés chez les sujets jeunes ; nous avons trouvé chez les sujets ayant présenté plus jeunes une forme grave d'hémophilie un taux aussi bas que celui des hémophiles graves jeunes. Il ne semble donc pas qu'on retrouve chez l'hémophile cette ascension du taux du facteur VIII liée à l'âge signalée chez le sujet normal.

— Peut-on parler de **pronostic génétique** dans l'hémophilie A ? La parfaite connaissance, biologique et clinique d'un cas d'hémophilie permet, à notre avis, de prévoir qu'un nouvel enfant hémophile né dans la même famille a deux chances sur trois d'avoir le même taux de globuline antihémophilique et la même forme clinique que le malade déjà connu, mais la possibilité d'une forme plus atténuée ou plus grave n'est pas exclue. Quant à la prévision de la conduction de l'hémophilie, nous avons vu qu'elle était encore assez hésitante.

En fait, c'est surtout dans le **contrôle des thérapeutiques, et en particulier des transfusions de sang ou de plasma**, que le T.G.T. permet de distinguer des corrections parfaites, assez bonnes, médiocres ou nulles, et de juger la durée de l'effet correcteur qui ne dépasse jamais quelques heures. C'est un test plus difficile à corriger in vivo que le temps de coagulation, le temps de HOWELL, le test de tolérance à l'héparine in vitro, le thromboélastogramme et la consommation de la prothrombine dans le sérum qui peuvent faire croire à tort à de bonnes corrections quand le T.G.T. n'indique qu'une correction assez médiocre. Mais il nous a semblé à plusieurs reprises qu'une transfusion de sang ou de plasma enrayait une hémorragie même si la correction du T.G.T. était insuffisante. On peut donc se demander si l'on est pas autorisé dans beaucoup de cas à se contenter de tests moins stricts, capables de signaler une correction sinon parfaite du moins suffisante pour arrêter une hémorragie.

II. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS L'HÉMOPHILIE B

Les 50 hémophiles B de notre série sont tous des sujets du sexe masculin âgés de 1 an à 56 ans. Leur histoire clinique nous a permis de les répartir en 4 groupes répondant aux formes évolutives déjà décrites pour les hémophiles A :

- La **forme grave** groupe 11 hémophiles B, soit 22 %.
- La **forme moyenne** réunit 12 hémophiles B, soit 24 %.
- La **forme légère** comprend 17 malades, soit 34 %.
- La **forme fruste** rassemble 10 hémophiles B, soit 20 %.

A. — DÉTECTION

Le test « global-céphaline » est plus précis que le test global-plaquettes pour la détection de l'hémophilie B. Il nous a cependant trompé 6 fois sur 80, soit dans 8 % environ des tests effectués. Ces 6 tests concernaient 1 hémophile moyen (obs. 161), 4 hémophiles légers (obs. 182, 183, 193, 195) et un hémophile fruste (obs. 190) chez lesquels de nouveaux tests globaux pratiqués plus tard se sont avérés perturbés. Il est à noter que dans les 6 cas où le test global a été trouvé normal, le test sérique correspondant était perturbé.

Le test sérique s'est montré aussi souvent perturbé que le test global, puisque nous avons trouvé 5 tests normaux sur 80 pratiqués : une fois dans un cas d'hémophilie grave (obs. 187), 3 fois dans 2 cas d'hémophilie légère (obs. 172 et 201), une fois dans un cas d'hémophilie fruste (obs. 188). Dans tous ces cas le test global correspondant était perturbé. Sa fidélité est donc comparable à celle du test global. Il est cependant peut-être un peu moins sensible que ce dernier puisqu'il est en moyenne un peu moins troublé. Mais en conjuguant les deux tests, global et sérique, nous avons pu détecter l'hypocoagulabilité de tous les hémophiles B de notre série.

Le T.G.T. est le test de détection **le plus fidèle** dans l'hémophilie B. En effet, dans notre série de 50 hémophiles B se sont montrés hypocoagulables :

- 100 % des tests de génération de thromboplastine ;
- 93 % des tests de tolérance à l'héparine in vitro ;
- 85 % des thromboélastogrammes (allongement de r et de k) ;
- 84 % des temps de Howell ;
- 83 % des tests de consommation de prothrombine ;
- 74 % des temps de coagulation.

B. — DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE

On trouve donc, dans l'hémophilie B, **un test global et un test sérique perturbés contrastant avec un test plasmatique normal** (fig. 29). Mais ce contraste est loin d'être spécifique de l'hémophilie B puisque le test sérique est également perturbé dans 2 autres diathèses congénitales (diathèse Stuart et diathèse Hageman), dans la diathèse complexe qu'est l'angiohémophilie B, dans les cirrhoses et traitements par les antivitamines K, où l'on note un déficit complexe de facteur B et de facteur Stuart, enfin dans certaines diathèses par anticoagulant spontané. La **diathèse Stuart** se distingue par son allongement du temps de Quick, et la **diathèse Hageman** par son comportement dans le test de Margolis, mais l'une et l'autre peuvent être éliminées si le test sérique reste perturbé en présence d'un sérum d'un hémophile B qui apporte les facteurs Stuart et Hageman, comme dans le test spécifique proposé par BOLTON et CLARKE. Le **dosage du facteur B**, décrit par ces auteurs, n'est cependant pas spécifique de l'hémophilie B, puisque le facteur B est également déficient dans l'angiohémophilie B, les cirrhoses et les

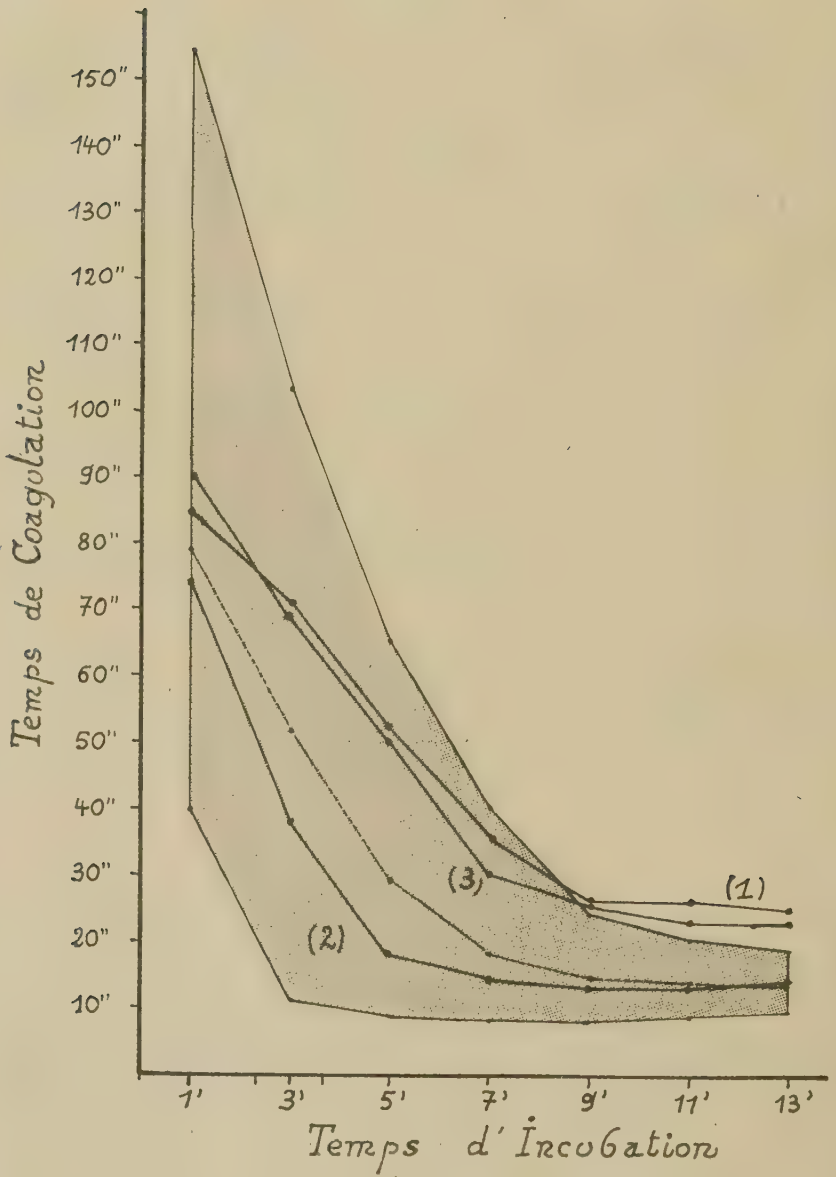


Fig. 29. — Tests (1) Global, plasmatique (2) et sérique (3)
dans 1 cas d'hémophilie B mineure (Obs. 160)

traitements par les antivitamines K. Enfin, il ne faut pas oublier qu'un anticoagulant circulant peut fausser les résultats fournis par le dosage du facteur antihémophilique B.

Dans notre expérience personnelle, nous avons recouru 404 fois au test sérique dans des cas pathologiques et nous l'avons rencontré perturbé 117 fois dans 79 cas dont :

- 50 cas d'hémophilie B ;
- 1 cas d'angiohémophilie B ;
- 2 cas de diathèse Hageman ;
- 1 cas de diathèse Stuart ;
- 3 cas de diathèse par antithromboplastinogène ;
- 4 cas de traitement anticoagulant ;
- 10 cas de cirrhose ;
- 7 cas de cardiopathies congénitales ;
- 1 cas de polyglobulie.

On peut donc conclure qu'un trouble du tests sérique conduit dans 63 % des cas seulement au diagnostic d'hémophilie B.

C. — DIAGNOSTIC QUANTITATIF

Le test sérique, lorsqu'il est pratiqué en présence d'un sérum d'hémophile B grave qui apporte des taux normaux de facteur Stuart mais est entièrement dépourvu de facteur B et du sérum à examiner, permet de traduire les temps en taux de facteur B. C'est le principe de la technique de BOLTON et CLARKE. Ces auteurs étudiant en 1959, 12 cas d'hémophilie B, ont trouvé des taux étagés entre 0 % et 72 % : inférieurs à 2 % dans 3 formes graves, égal à 10 % dans une forme moyenne, étagés entre 10 % et 72 % dans 7 formes atténuées.

En 1958, MOOR-JANKOWSKI, étudiant 10 hémophiles B de la vallée de Tenna en Suisse, trouve que la teneur en facteur IX oscille entre 2,5 % et 6 % et cet auteur ne relève pas de concordance entre la gravité des manifestations cliniques et le taux de ce facteur.

BIGGS et MACFARLANE, la même année, ont pratiqué des dosages chez 20 hémophiles B et trouvé des taux de 0 à 2 % dans les formes graves et moyennes (8 cas) et de 0 à 20 % dans les formes légères et frustes (12 cas).

IKKALA, étudiant 27 cas d'hémophilie B en Finlande, trouve 9 formes graves dont le taux de facteur IX oscille entre 0 et 3 %, et 18 formes atténuées dont les taux s'étagent entre 7 % et 25 %.

Personnellement, nous n'avons pas pratiqué de dosage spécifique du facteur IX, mais nous avons utilisé les résultats fournis par la courbe de dilution de la thromboplastine à la 11^e minute.

Le Test global permet en effet d'exprimer, si l'on se réfère au tableau des correspondances, les temps trouvés en **taux de thromboplastine formée**. Si l'on élimine 2 taux trouvés supérieurs à 80 % chez 2 hémophiles frustes, on peut retenir que pour 77 tests les taux s'étagent de 0 % à 75 % et se répartissent ainsi :

- 25 taux inférieurs à 5 % ;
- 8 taux compris entre 5 % et 12 % ;
- 8 taux compris entre 12 % et 25 % ;
- 36 taux compris entre 25 % et 75 %.

Si l'on étudie la répartition de ces taux selon chaque forme clinique, on s'aperçoit que :

- dans les formes graves, les taux s'étagent de 0 % à 35 % ;
- dans les formes moyennes, les taux s'étagent de 0 % à 50 % ;
- dans les formes légères, les taux s'étagent de 0 % à 80 % ;
- dans les formes frustes, les taux s'étagent de 0 % à 80 %.

Le taux médian trouvé est de :

- moins de 1 % pour les formes graves ;
- 15 % pour les formes moyennes ;
- 35 % pour les formes légères ;
- 45 % pour les formes frustes.

Nous trouvons donc une gamme de taux assez comparable à celle de BOLTON et CLARKE. Comme ces auteurs, nous trouvons un hiatus entre les formes graves et les formes frustes.

Les taux de thromboplastine ont été évalués à plusieurs reprises chez 15 hémophiles B ; nous avons trouvé des variations de taux, d'une époque à l'autre, de moins de 10 % pour 7 d'entre eux, de 10 % à 20 % pour 6 d'entre eux et de 50 % chez les 2 autres ; les variations importantes se rencontrent d'ailleurs le plus souvent dans les formes légères ou frustes.

D. — DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Sur les 50 hémophiles B de notre série, 36 présentent une **forme familiale**, soit environ les 3/4 de nos malades et cette proportion de 3 cas familiaux pour 1 cas sporadique se vérifie pour toutes les formes cliniques rencontrées.

Ces 36 hémophiles représentent 24 familles différentes parmi lesquelles 9 familles nous ont permis d'examiner 2 ou plusieurs cas dans la même famille : 7 fois il s'agissait de frères et 2 fois de cousins. Il s'agissait dans tous les cas d'hémophiles B.

Nous avons retrouvé dans 5 familles sur 9 des taux du même ordre chez les différents sujets atteints et l'on note parallèlement une similitude des formes cliniques.

Dans les 4 familles où nous n'avons pas trouvé de taux équivalents d'un sujet à l'autre, il s'agissait cependant 3 fois sur 4, d'une même fratrie. Dans l'une d'elles (obs. 176, 177, 178) les 3 frères présentant la même forme clinique moyenne, on peut penser à une erreur d'estimation de taux. Mais dans

les 2 autres frâtries (obs. 174, 175 et obs. 185 et 186) on trouve à la fois une divergence de taux et des formes cliniques opposées. Ainsi dans l'hémophilie B, nous avons trouvé dans les 2/3 des familles des taux équivalents chez les différents sujets d'une même famille, et dans l'autre tiers des différences importantes entre les taux et une différence entre les formes cliniques, évoquant la coexistence de formes majeures et mineures dans une même famille.

L'étude des **conductrices d'hémophilie B** a été entreprise par divers auteurs. BIGGS et MACFARLANE ont examiné 4 conductrices certaines et ont trouvé un test sérique perturbé dans 2 cas sur 4. MOOR-JANKOWSKI, étudiant 11 conductrices certaines, n'a retrouvé de trouble de coagulation que chez une seule d'entre elles. IKKALA, étudiant 5 mères d'hémophiles B a trouvé un T.G.T. légèrement perturbé chez 2 d'entre elles. ALAGILLE et PROU ont trouvé, sur 2 conductrices d'hémophilie B étudiées, 2 fois un abaissement de la teneur en facteur IX.

Nous avons étudié personnellement 4 conductrices certaines (mères d'hémophiles) et 2 possibles (sœurs d'hémophiles). 2 des 4 mères présentaient un test global et un test sérique perturbés : la mère d'un hémophile atteint de forme légère (observation n° 170) présente un taux de thromboplastine de 1,5 %, la mère de 3 hémophiles atteints d'une forme fruste (obs. 188, 189, 190) présente un taux de thromboplastine de 68 %. Quant aux 2 sœurs de ces 3 derniers hémophiles, elles ont des tests normaux.

Ainsi il nous apparaît, comme à d'autres auteurs, que le T.G.T. permettrait plus facilement la détection des conductrices dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A.

E. — VALEUR PRONOSTIQUE

Existe-t-il une corrélation entre le taux de thromboplastine trouvé chez un hémophile B et la forme clinique qu'il présente? Si l'on part du **taux de thromboplastine**, on peut voir que :

— **au-dessous de 12 %**, on trouve une majorité de formes graves et de formes moyennes, mais aussi quelques formes légères ;

— **au-dessus de 12 %**, on trouve surtout des formes légères et des formes frustes, mais aussi quelques formes moyennes.

Il apparaît donc que le taux de thromboplastine présente une **certaine valeur pronostique** si l'on choisit des normes plus larges que dans l'hémophilie A. Par ailleurs, il semble que le taux trouvé pour un hémophile donné puisse présenter certaines variations d'une époque à l'autre, surtout s'il s'agit d'une forme légère ou fruste. Nous n'avons pas retrouvé d'ascension du taux du facteur IX liée à l'âge.

Quant au **pronostic génétique**, il se présente de la même manière que dans l'hémophilie A : un nouvel enfant hémophile né dans la même famille a 2 chances sur 3 de présenter le même taux de facteur IX et la même forme clinique que le malade déjà connu ; peut-être rencontre-t-on cepen-

dant dans l'hémophilie B plus souvent la coexistence de formes majeures et de formes mineures au sein d'une même famille. La prévision de la conduction de l'hémophilie B reste incertaine bien qu'un peu meilleure que dans l'hémophilie A.

La valeur du T.G.T. dans le **contrôle des transfusions** est comparable dans l'hémophilie B et dans l'hémophilie A. Il nous a semblé que les formes graves et moyennes étaient aussi difficiles à corriger dans l'un et l'autre cas lorsqu'on s'adresse à du sang ou à du plasma, et que la durée de la correction obtenue était sensiblement la même ; certaines formes frustes d'hémophile B se maintiennent cependant corrigées plus de 24 heures. Mais certains auteurs ont montré que les fractions P.P.S.B. et C.S.B. étaient capables d'assurer pendant plusieurs jours le maintien d'une bonne correction.

III. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS LES AUTRES DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES CONGÉNITALES

En marge de l'hémophilie, on a décrit ces dernières années toute une série de diathèses hémorragiques, plasmatiques ou plaquettaires, beaucoup plus rares que l'hémophilie, susceptibles de frapper les deux sexes et d'être transmises par les deux sexes suivant un mode autosomique récessif ou intermédiaire. Ces diathèses peuvent être classées en :

— **Pseudohémophilies** qui simulent de très près l'hémophilie par leurs tests biologiques : ce sont l'hémophilie C ou diathèse de ROSENTHAL (1953) et la diathèse HAGEMAN décrite par RATNOFF (1955).

— **Parahémophilies** qui se distinguent de l'hémophilie par l'allongement du temps de QUICK et comportent l'hypoprothrombinémie congénitale (1941), l'hypoaccélérimémie d'OWREN (1947), l'hypoconvertinémie ou diathèse d'ALEXANDER (1951) et la diathèse STUART décrite par HOUgie (1957).

— **Afibrinéïmes congénitales** auxquelles FAVRE-GILLY a consacré sa thèse en 1947.

— **Thrombopathies** ou diathèses plaquettaires groupant l'exceptionnelle **thrombopénie** congénitale, la **thrombopathie** de SOULIER et BERNARD et la **thrombasthénie** de GLANZMANN-NAEGELI dont il faut rapprocher la diacyclothrombopathie de REVOL.

— **Maladie de WILLEBRAND** avec un allongement du temps de saignement, plus souvent qu'on ne croit accompagné d'un trouble de coagulation plasmatique comme on l'a décrit dans l'**angiohémophilie**.

Le T.G.T. a une grande valeur dans le diagnostic de ces différentes diathèses congénitales :

— Le test « global-plaquettes » est normal dans l'hypoprothrombinémie et l'hypoconvertinémie, la thrombasthénie de GLANZMANN et la maladie de WILLEBRAND vasculaire pure qu'il permet d'éliminer.

— Il est perturbé dans l'hémophilie C, la diathèse STUART, l'hypoaccélélinémie congénitale, dans la thrombopénie et la thrombopathie de SOULIER et BERNARD, et dans l'angiohémophilie qui rassemble certains cas de maladie de WILLEBRAND. Nous ne passerons en revue que les diathèses où le test de BIGGS est perturbé.

1° DANS L'HÉMOPHILIE C OU DIATHÈSE DE ROSENTHAL.

Les premiers cas de cette diathèse héréditaire ont été mentionnés par ROSENTHAL en 1953. Une cinquantaine d'observations ont été publiées depuis. A la première lecture de ces observations, on s'aperçoit que les sujets atteints ne présentent d'hémorragies qu'à l'occasion de traumatismes, d'interventions chirurgicales, et en particulier d'amygdalectomies ou d'avulsions dentaires. L'hémophilie C se comporte donc comme une hémophilie fruste ; elle atteint également les deux sexes, et peut être transmise par les deux sexes ; son gène serait incomplètement récessif.

Le T.G.T. a été pratiqué dans le cas de GOSSELIN, les 3 cas de RAMOT et ANGELOPOULOS, les 4 cas de CAMPBELL, MEDNIKOFF et DAMESHEK le cas de Jean BERNARD, les 5 cas de DUCKERT, les 3 cas de BIGGS, SHARP et MARGOLIS, les 2 cas de OHME et les 3 cas de RAPAPORT. Il a toujours été trouvé perturbé de la même façon : test global modérément perturbé, test plasmatique et test sérique normaux.

Dans les deux cas que nous avons suivis (obs. n^{os} 213 et 214), appartenant à 2 familles différentes, nous avons également noté **un test global-céphaline perturbé avec test plasmatique et test sérique normaux** (fig. 30), ce trouble consiste surtout en un défaut de vitesse au départ. Les taux de thromboplastine varient de 3 à 40 % dans un cas et de 25 à 70 % dans l'autre cas. Il semble donc bien se confirmer qu'il s'agit d'un trouble biologique sujet à d'assez grandes variations : certains auteurs ont même signalé des moments où les tests redeviennent normaux chez ces malades. Nous n'avons pas examiné les parents de nos 2 hémophiles C et ne pouvons apporter aucune donnée biologique relative à l'étude génétique. Nous n'avons pas transfusé nos malades et ne pouvons pas juger la valeur du T.G.T. dans le contrôle des transfusions chez l'hémophile C.

2° DANS LA DIATHÈSE HAGEMAN.

En publiant en 1961, au congrès d'hématologie de Vienne, les 2 cas étudiés dans ce travail (obs. n^{os} 215 et 216), MM. FAVRE-GILLY, THOUVEREZ et CROIZAT n'ont pu dénombrer que 22 autres cas publiés de cette diathèse assez rare et connue seulement depuis l'observation princeps de RATNOFF en 1955. On sait qu'il s'agit plus d'un stigmate, « le Hageman-Trait », que d'une diathèse à proprement parler, puisque le trouble de coagulation, souvent important, qu'on y observe n'entraîne aucune tendance hémorragique.

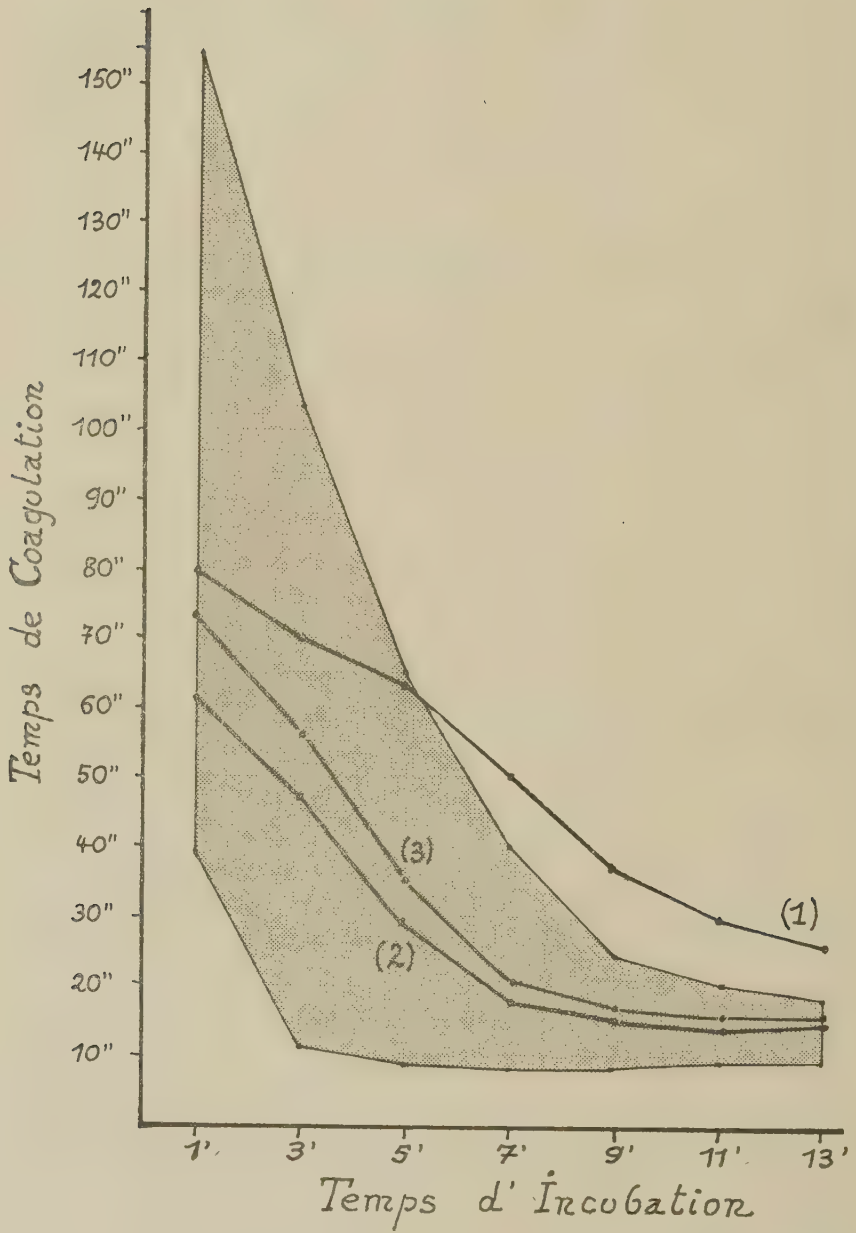


Fig. 30. — Tests global (1), plasmatique (2) et sérique (3)
dans un cas d'Hémophilie C mineure (obs. 214).

Dans les observations rapportées par RATNOFF (3 cas), FRICK et HAGEN (2 cas), RAMOT et SINGER (1 cas), SJOLIN (1 cas) et MAC CAIN (7 cas), on ne trouve pas mention du T.G.T. On apprend seulement que ce facteur, présent à la fois dans le plasma sulfaté et le sérum, est activable par la poudre de verre et intervient probablement dans la formation de la thromboplastine endogène en entraînant un trouble de la consommation de la prothrombine. Des mélanges de plasma indiquent que ce facteur est différent des facteurs A, B. et C.

Un test de BIGGS « global-plaquettes » a été trouvé perturbé dans les cas de YIM et GOLDFEIN et dans celui de CAEN et Jean BERNARD où le test plaquettaire et le test plasmatique sont normaux, alors que le test sérique est légèrement troublé.

Des T.G.T. en présence de céphaline ont été pratiqués dans les 3 cas de SOULIER et Madame LARRIEU, les cas de BIGGS, HARDISTY et MARGOLIS, le cas de LOELIGER et le cas de HAANEN. Dans les 6 cas, les auteurs relèvent un trouble très important du test global avec des temps de 40" à 80" pour des témoins à 14" ou 15". Le test plasmatique est normal dans tous les cas, Le test sérique est normal dans 1 cas de SOULIER et dans les cas de BIGGS et HAANEN, il est légèrement perturbé dans les deux autres cas de SOULIER et dans celui de LOELIGER, mais beaucoup moins que le test global.

Dans les deux observations que nous avons attentivement suivies le test « global-plaquettes » et le test « global-céphaline » sont perturbés, nettement dans un cas (obs. 216) et de façon très importante dans l'autre cas (obs. 215). Dans les 2 cas, le test plasmatique est normal et le test sérique troublé (voir fig. 31) mais beaucoup moins que le test global. Le trouble du test sérique est bien corrigé par l'incorporation de sérum témoin et même de sérum hémophile B (comme l'avait déjà noté CAEN). Le sérum sulfaté nous a paru corriger moins bien le trouble du test sérique qu'il n'est classique de le dire. Le T.G.T. permet de distinguer formellement le plasma HAGEMAN du plasma de l'hémophile A ; il ne permet pas de distinguer aussi facilement le plasma HAGEMAN du plasma d'hémophile C, surtout lorsque le test sérique est normal, mais on peut alors recourir à des mélanges correcteurs dans le cadre du test global.

Le taux de thromboplastine formée peut être assez bas puisque nous l'avons trouvé inférieur à 1 % en un cas : mais un taux aussi bas ne paraît pas avoir, dans cette diathèse, la signification fâcheuse qu'il aurait dans l'hémophilie A ou B. L'étude du taux de thromboplastine nous a permis de contrôler la parfaite correction du trouble par des transfusions de petite quantité de plasma et la persistance de cette correction pendant plusieurs jours.

Nous avons cherché à mettre en évidence un petit trouble du T.G.T. chez les parents de nos deux malades qui étaient consanguins (cousins germains). Nous avons effectivement retrouvé chez l'un et chez l'autre un trouble du test global et du test sérique, plus atténué que chez leurs filles et qui n'entraînait pas de modification des tests globaux de coagulation. Nous avons conclu que les parents se présentaient bien comme des hétérozygotes,

alors que le frère se comportait comme un homozygote sain. La tare HAGEMAN paraît en effet se transmettre suivant un caractère incomplètement récessif non lié au sexe.

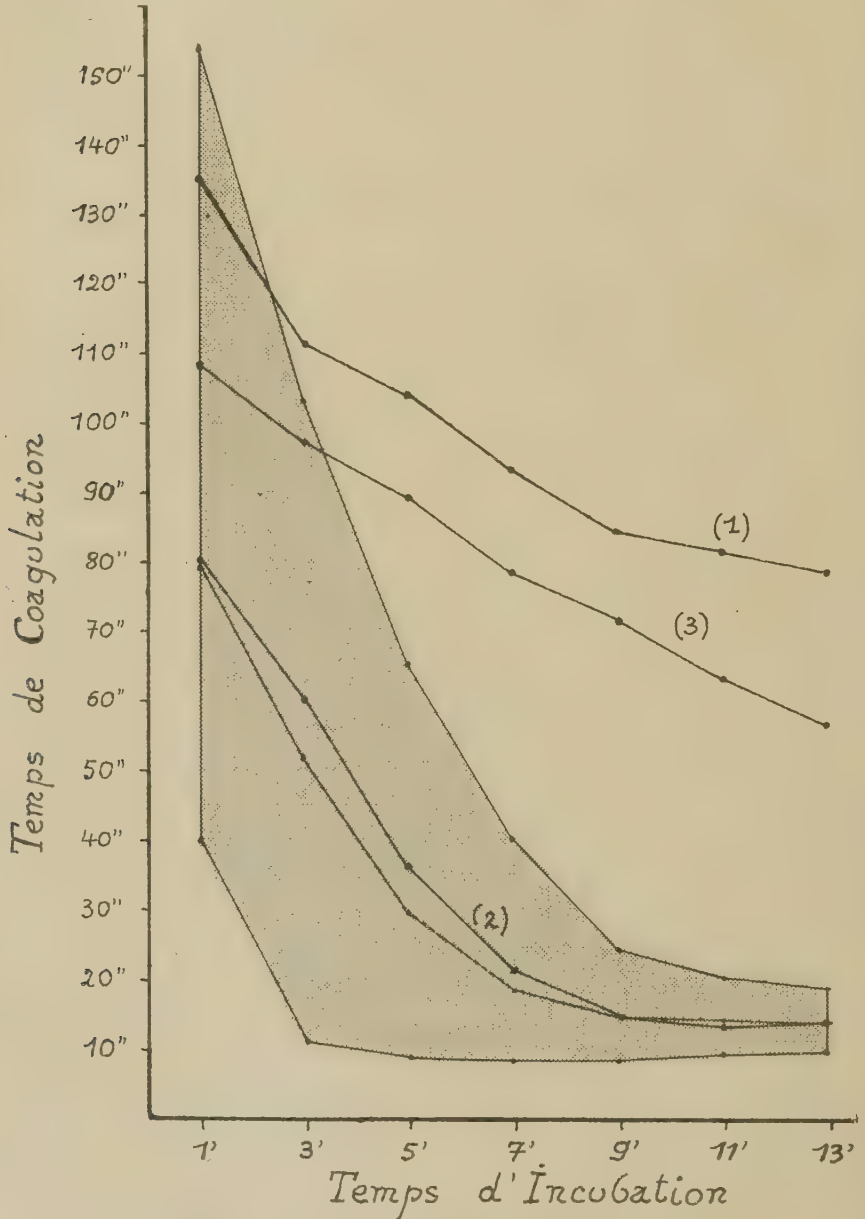


Fig. 31. — Test global (1), plasmatique (2) et sérique (3) dans un cas de diathèse Hageman majeure.

3° DANS LA DIATHÈSE STUART.

Depuis l'année 1951 où ALEXANDER a décrit le premier cas d'hypoconvertinémie congénitale jusqu'à l'année 1957 qui a vu naître la diathèse STUART, 38 observations ont été publiées sous le nom d'hypoconvertinémie ou de déficience en facteur VII. En 1956, ACROYD a remarqué que le T.G.T. n'avait été pratiqué que dans dix de ces observations et trouvé anormal dans 6 cas sur 10. Il s'est confirmé plus tard que les 6 cas où il était perturbé concernaient en réalité la diathèse STUART, tandis que les 4 cas où il était normal correspondaient à une hypoconvertinémie vraie.

En 1957, HOUGIE, BARROW et GRAHAM ont montré que le test sérique était troublé dans cette diathèse, comme le test global, alors que le test plasmatique était normal. Cette notion a été confirmée par BACHMANN, DUCKERT et KOLLER et par tous les auteurs qui ont pratiqué des T.G.T. dans cette diathèse ; elle est fondamentale pour distinguer la diathèse STUART de l'hypoconvertinémie dont le T.G.T. est normal.

Dans le cas que nous avons rapporté (obs. n° 217), nous avons retrouvé ce **trouble du test sérique, accompagnant le trouble du test global**, alors que le test plasmatique était normal (fig. 32). Ce trouble est donc du même type que celui observé dans l'hémophilie B et certains cas de diathèse HAGEMAN. Mais nous croyons pouvoir différencier la diathèse STUART des 2 autres diathèses par la silhouette de la courbe anormale : en effet, ce n'est qu'à la fin de l'incubation que la courbe devient pathologique dans la diathèse STUART, affectant la forme d'un dôme lorsqu'elle est exprimée en taux, et traduisant plus une dégradation trop rapide de la thromboplastine qu'un trouble de formation.

Nous avons montré l'intérêt que pouvait avoir le T.G.T. dans le contrôle des transfusions, et constaté que l'effet correcteur du plasma pouvait se maintenir plusieurs jours.

Le trouble indiqué par le T.G.T. paraissait peu important, ce qui correspondait d'ailleurs à une histoire clinique peu hémorragique. Mais il est difficile de parler de valeur pronostique à propos d'un seul cas.

L'intérêt du T.G.T. est cependant secondaire dans la diathèse STUART et cède le pas au temps de QUICK et au temps de Stypven qui sont beaucoup plus allongés que les temps du T.G.T. : et c'est au temps de Stypven-céphaline qu'on s'adresse pour les dosages de facteur STUART qui ont une valeur diagnostique et une valeur pronostique certaines.

4° DANS L'HYPOACCÉLÉRINÉMIE CONGÉNITALE.

Nous n'avons pas observé de cas d'hypoaccélélinémie ou parahémophilie d'OWREN, diathèse rare, décrite en 1947 par cet auteur, et dont on ne compte qu'une vingtaine d'observations publiées depuis.

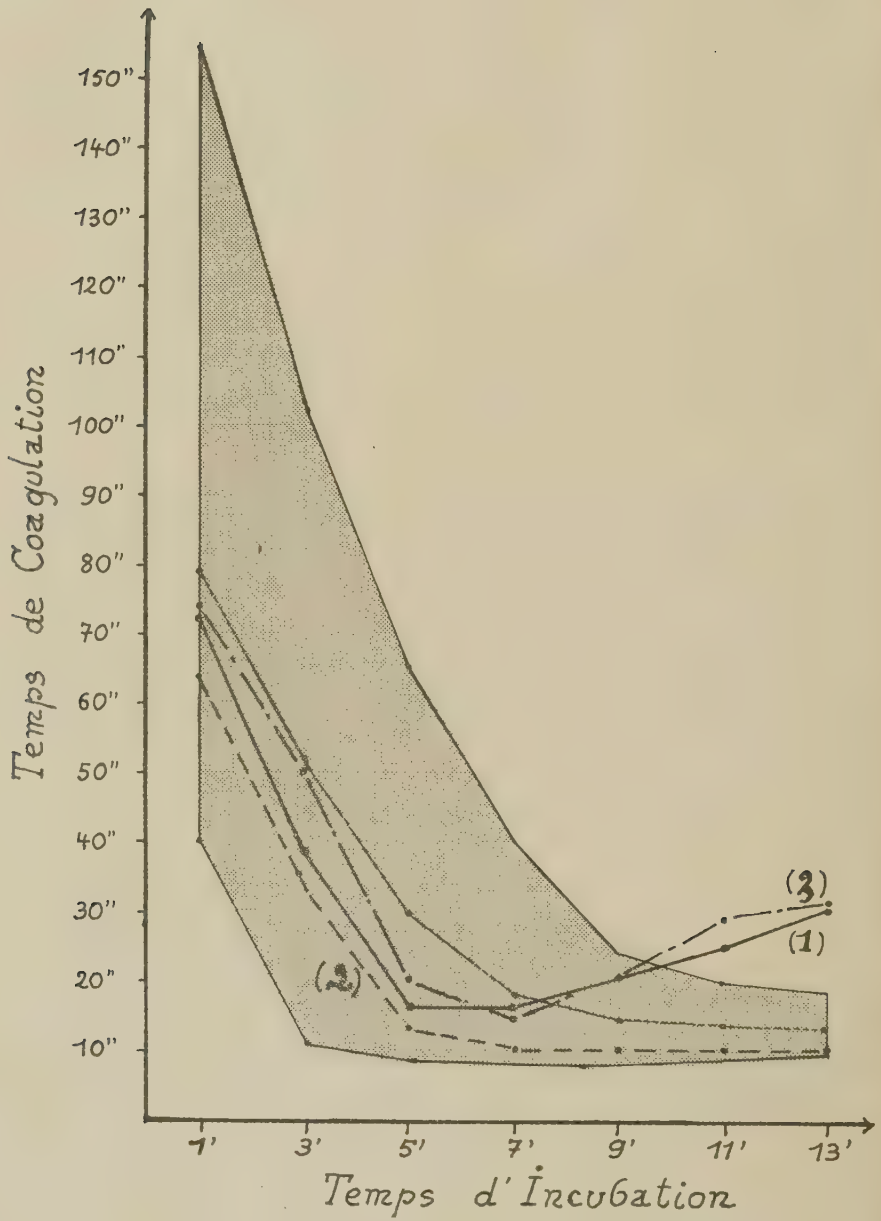


Fig. 32. — Tests global (1), plasmatique (2) et sérique (3)
dans un cas de diathèse Stuart (obs. 217).

Seules les observations publiées depuis 1954 font mention du comportement du T.G.T. dans cette affection : ce sont les observations de FIELE et WARE, de HENI et KRAUS, de HORDER, de LEWIS et FERGUSON, d'OWREN et COOPER, et de SOULIER, PROU-WARTELLE, WEILLAND et MENACHE. Toutes ces observations concordent à reconnaître un petit trouble de la thromboplastinoformation dans cette affection : **le test global et le test plasmatique sont pathologiques** alors que le test sérique est normal. DUCKERT et VERSTRAETE ont dit que le trouble n'apparaissait que si le taux de proaccéléline devenait inférieur à 5 %, ce qui ne se voit que chez les homozygotes malades : c'est dire que ce test ne peut servir à rechercher dans les familles les hétérozygotes porteurs de la tare. En fait, SOULIER a pu faire apparaître un trouble du T.G.T. chez la mère de son malade en utilisant un plasma privé de proaccéléline (plasma vieilli ou plasma du malade) pour le test global. La substitution du substrat du malade au substrat témoin sensibilise ce test dans le diagnostic de l'hypoaccélélinémie, car dans le T.G.T. global habituel la proaccéléline du substrat témoin peut masquer la déficience de proaccéléline du mélange d'incubation. Quant au T.G.T. plaquettaire du malade atteint d'hypoaccélélinémie, s'il n'est pas franchement pathologique, il donne des temps moins courts que le T.G.T. plaquettaire du témoin, parce que les plaquettes du témoin apportent un peu d'accéléline adsorbée dont les plaquettes du malade sont dépourvues.

En réalité, le T.G.T. a beaucoup moins de valeur dans le diagnostic de l'hypoaccélélinémie que l'allongement du temps de QUICK, qui est beaucoup plus sensible, et, dans le système de la coagulation extrinsèque, il est beaucoup plus facile de doser la proaccéléline en pratiquant un temps de QUICK en présence d'un plasma vieilli qui apporte tous les facteurs sauf la proaccéléline.

De même, dans le contrôle de la thérapeutique de cette affection qui ne peut s'effectuer que par des transfusions de sang frais ou de plasma frais, le temps de QUICK et son adaptation au dosage du facteur V sont beaucoup plus utiles que le T.G.T.

5° DANS LES THROMBOPÉNIES ET LES THROMBOPATHIES.

SOULIER, LARRIEU et WARTELLE en 1955, ont précisé la valeur du T.G.T. dans les diathèses plaquettaires en montrant que le test « global-plaquettes » et le test plaquettaire traduisaient une insuffisance marquée de la formation de la thromboplastine dans les thrombopénies, un trouble un peu moins important dans la dystrophie thrombocytaire congénitale dont ils rapportent un cas. Par contre la formation de thromboplastine était normale quand on effectuait le test plaquettaire dans la thrombasthénie de GLANZMANN-NAEGELI. En 1960, Jean BERNARD et LELONG dans la thèse de ce dernier, ont rapporté 10 cas de thrombasthénie de GLANZMANN avec T.G.T. normaux.

Nos observations confirment ces résultats. Le test plaquettaire est très perturbé dans les thrombopénies ; mais ce test a peu d'intérêt dans cette diathèse puisqu'il est en quelque sorte prévu d'avance dès qu'on connaît le nombre des plaquettes.

Dans les thrombopathies du type BERNARD et SOULIER (dysmorphies thrombocytaires), on retrouve l'anomalie du T.G.T. plaquettaire concordant avec le trouble de la consommation de la prothrombine et le défaut d'activité plaquettaire du sérum alors que le nombre des plaquettes est normal. Il est évident que le T.G.T. a plus d'intérêt pour juger le trouble fonctionnel des plaquettes quand leur nombre est normal : mais il est souvent plus simple et plus précis de recourir alors à la mesure de l'activité plaquettaire du sérum.

Dans la thrombasthénie de GLANZMANN-NAEGELI, le trouble consiste en un défaut d'agglutination des plaquettes avec allongement du temps de saignement et irrétractilité du caillot, mais la coagulation proprement dite est normale parce que le facteur III plaquettaire n'est pas déficient. Le T.G.T. plaquettaire est donc normal comme nous avons pu le vérifier en 3 cas.

Dans toutes les diathèses plaquettaires, le test global-céphaline, le test plasmatique et le test sérique sont normaux.

6° DANS LA MALADIE DE WILLEBRAND.

Depuis la description initiale par WILLEBRAND en 1926, d'une diathèse hémorragique familiale atteignant les deux sexes et caractérisée surtout par un allongement du temps de saignement, ce vocable a été choisi par beaucoup d'auteurs pour désigner tous les cas où l'on ne trouvait qu'un allongement isolé du temps de saignement. Cependant, quelques années plus tard, WILLEBRAND et JURGENS considéraient cette diathèse comme une thrombotahie en alléguant un trouble fonctionnel des plaquettes. En réalité, en dehors des cas précis de thrombasthénie de GLANZMANN-NAEGELI, ou de thrombopathie de BERNARD et SOULIER, on ne relève pas de trouble fonctionnel des plaquettes dans la plupart des cas publiés sous le nom de maladie de WILLEBRAND et, quand le T.G.T. plaquettaire y est pratiqué, il est trouvé normal.

Par contre, un déficit important en facteur antihémophilique A a été signalé dans un certain nombre de cas de cette affection, en 1957 en Suède par Miss NILLSON. La même année, JURGENS retrouvait ce même déficit chez les membres des familles décrites par WILLEBRAND aux îles AALAND. En 1958 BIGGS et MACFARLANE l'ont signalé en Angleterre dans des cas analogues. En 1959, en France, CORNU a rapporté une série de cas du même ordre dans sa thèse ; en 1961, CORNU, LARRIEU, CAEN et Jean BERNARD font état de 22 malades répartis en 17 familles. Ils concluent que les malades manquent à la fois d'un facteur vasculaire, présent dans le plas-

ma normal et le plasma d'un hémophile (qui corrige leur temps de saignement) et d'un facteur coagulant qui semble être le facteur antihémophilique A puisqu'il n'y a pas de correction mutuelle in vitro entre les plasmas d'hémophile A et de WILLEBRAND. Cependant ils notent le fait paradoxal qu'un plasma frais d'hémophile A, transfusé à un sujet atteint de maladie de WILLEBRAND, corrige non seulement le temps de saignement de ce malade, mais relève de façon considérable son taux de globuline antihémophilique, alors que le plasma du WILLEBRAND transfusé à l'hémophile A ne corrige pas le trouble de ce dernier. On peut donc se demander s'il ne s'agit pas de troubles très voisins, mais différents dans ces diathèses.

Nous préférons le terme d'**angiohémophilie A** pour désigner les cas où un allongement du temps de saignement s'accompagne d'un T.G.T. global et plasmatique perturbés par un déficit en facteur A, et nous gardons à la désignation de maladie de WILLEBRAND un sens plus général, qui lui permette d'englober des diathèses vasculaires pures comme nous en avons observé un cas non rapporté dans ce travail. Nos examens nous ont permis de diagnostiquer 3 cas d'angiohémophilie A avec allongement du temps de saignement et trouble du test plasmatique. Cliniquement ces malades se présentent plutôt comme des hémophiles frustes (obs. 209 et 211) ou légers (obs. n° 210) ; ils ont surtout tendance aux hémorragies spontanées, en particulier aux épistaxis, et l'un d'eux a fait à plusieurs reprises du purpura ; un seul a fait une fois une atteinte du genou qui n'a laissé aucune séquelle ; l'histoire clinique est donc assez différente de celle des hémophiles vrais. Biologiquement nous avons trouvé tous les types d'importance, depuis des taux de thromboplastine de l'ordre de 1 % jusqu'à des taux de l'ordre de 60 %. Dans les 2 cas où les taux sont inférieurs à 7 %, la scène clinique très atténuée ne paraît pas, comme dans l'hémophilie, en rapport avec l'importance du trouble biologique. Nous avons pu vérifier qu'il n'y avait pas de correction mutuelle in vitro quand on mélangeait dans le cadre du T.G.T. le plasma sulfaté d'un de nos malades et celui d'un hémophile A ; nous n'avons pas transfusé de plasma frais d'hémophiles à nos malades, mais en transfusant à l'un d'eux du plasma antihémophilique normal ou de la fraction I de Cohn en petite quantité, nous avons été frappés de constater une correction parfaite (taux passé de 10 à 95 %) comme jamais nous n'aurions pu en obtenir avec la même dose de plasma chez un hémophile de taux équivalent.

Nous avons eu l'occasion de découvrir un test sérique perturbé chez un autre malade atteint d'hémophilie fruste que nous avons désigné du nom d'**angiohémophilie B** ; ce trouble peu important paraissait bien dû à un déficit en facteur B comme dans l'observation de RAMOT et SINGER.

Enfin signalons que le T.G.T. pratiqué dans 3 autres cas de maladie de WILLEBRAND s'est révélé normal, nous permettant de considérer ces 3 cas relevant de maladie de WILLEBRAND vasculaire pure.

IV. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS LES DIATHÈSES AVEC ANTIGOAGULANT SPONTANÉ

Nous envisagerons d'abord l'apparition d'un anticoagulant au cours d'une hémophilie, où sa présence vient compliquer l'interprétation d'un T.G.T. déjà troublé par un déficit en l'un des facteurs antihémophiliques. Nous passerons ensuite en revue les divers types d'anticoagulants pouvant apparaître au cours de maladies diverses et où les perturbations du T.G.T., lorsqu'elles existent, tiennent seulement à l'existence de cet anticoagulant.

1° LES ANTIGOAGULANTS DANS L'HÉMOPHILIE.

Lorsqu'apparaît un anticoagulant circulant chez un hémophile, à la suite de transfusions multiples de sang ou de plasma, il se comporte le plus souvent comme un inhibiteur de la formation de la thromboplastine, inhibant spécifiquement le facteur antihémophilique A chez un hémophile A, ou le facteur antihémophilique B chez un hémophile B. Mais l'anticoagulant correspondant à chaque type d'hémophilie, étant aussi bien présent dans le plasma sulfaté que dans le sérum, joue son rôle d'inhibiteur dans le mélange d'incubation, non seulement dans l'exécution du test global, où il est apporté à la fois par le plasma et par le sérum, mais aussi dans celle du test plasmatique où il est introduit avec le plasma sulfaté, et dans celle du test sérique où il est apporté par le sérum du malade. On est alors en présence d'un hémophile dont le test global est perturbé et dont les tests plasmatiques et sériques sont également troublés, alors que le test plaquettaire est normal.

C'est ce qu'ont décrit aux Etats-Unis HOUGIE et FEARNLEY (2 cas en 1954) et Jessica LEWIS (7 cas en 1956), en Argentine BERGNA et PALOVSSKY (4 cas en 1956), en Belgique VERSTRAETE et VAN DEN BROUCKE (1 cas en 1956). En France SOULIER et LARRIEU en ont rapporté quelques cas. C'est ce phénomène d'association d'un trouble plasmatique et d'un trouble sérique qui avait amené SPAET à décrire une hémophilie D, alors que son cas était en réalité celui d'un anticoagulant apparu au cours d'une hémophilie B.

Personnellement, la pratique systématique du test de BIGGS dans 158 cas d'hémophilie A et dans 50 cas d'hémophilie B ne nous a pas conduit à trouver une seule fois le test sérique perturbé en même temps que le test plasmatique (il est entendu que nous ne tenons pas compte des perturbations minimales du test sérique observées dans la plupart des cas d'hémophilie A et signalées plus haut). Ainsi, en aucun des 208 cas d'hémophilie observés à Lyon, un anticoagulant a été trouvé assez puissant pour perturber à la fois les deux tests plasmatique et sérique, et rendre difficile le diagnostic du type d'hémophilie. La difficulté est en effet, en de tels cas, de faire le diagnostic spécifique d'hémophilie A ou B.

Tantôt les auteurs cherchent à prouver la spécificité de l'anticoagulant pour le facteur A ou pour le facteur B : HOUGIE en obtenant la précipitation de la globuline antihémophilique par l'anticoagulant, conclue dans les 2 cas à un inhibiteur du facteur antihémophilique A ; Jessica LEWIS fait incuber le plasma anticoagulant avec un plasma normal, et, de l'affaiblissement du facteur A ou du facteur B dans le plasma normal, conclue à l'action anti-A ou anti-B de l'anticoagulant circulant. La spécificité de l'anticoagulant amène ces auteurs à conclure, suivant les cas, à l'hémophilie A ou à l'hémophilie B initiales.

Tantôt les auteurs cherchent à éliminer l'anticoagulant du plasma de façon à doser les facteurs A et B : SOULIER et LARRIEU proposent de diminuer l'effet de l'anticoagulant en diluant le plasma ; PAVLOVSKY précipite les euglobulines par dilution et acidification, et le précipité obtenu contient tous les facteurs coagulants dépourvus d'inhibiteurs : on peut alors y doser le facteur A et le facteur B.

La détection des anticoagulants dans le sérum sulfaté, suivant la technique de Madame LARRIEU, ne nous a pas permis de mettre en évidence un anticoagulant chez 34 hémophiles A et 8 hémophiles B. Il est vrai que la dilution du sérum sulfaté au 1/10 détruit peut-être l'activité anticoagulante et qu'il vaut peut-être mieux utiliser le sérum sulfaté pur comme nous l'avons fait en un cas où nous avons pu mettre ainsi en évidence un anticoagulant.

Quant à l'effet BRIDGE, attribué par NOUR-ELDIN et WILKINSON à un anticoagulant circulant présent dans le sang de tous les hémophiles, nous en avons fait le procès dans cet ouvrage en citant les travaux de HOUGIE qui explique le mécanisme de l'effet BRIDGE autrement que par un anticoagulant.

2° LES ANTICOAGULANTS EN DEHORS DE L'HÉMOPHILIE.

Plusieurs types d'anticoagulants ont été décrits, responsables de diathèses hémorragiques acquises différentes de l'hémophilie vraie. Ces types d'anticoagulants se distinguent par leur mode d'inhibition de la coagulation.

Les Antithromboplastinogènes sont le plus souvent rencontrés. FAVRE-GILLY et THOUVEREZ, à propos d'un cas personnel en 1957, ont relevé 31 observations recueillies dans la thèse de Madame TOURNIAIRE-LAMICQ ; ils en dénombraient 42 cas en 1959 et MASURE 53 dans sa monographie parue en 1960. Si 12 des cas rassemblés par MASURE ne relèvent pas d'étiologie particulière, cet auteur a noté que les étiologies les plus souvent rencontrées sont les antécédents obstétricaux récents (17 cas), le rhumatisme articulaire aigu (4 cas), certaines dermatoses dont le pemphigus (3 cas) et le lupus érythémateux disséminé (1 cas), diverses hémopathies (4 cas) ; les autres étiologies sont rares et variées. L'anticoagulant trouvé inhibe la formation de la thromboplastine, c'est-à-dire qu'il n'allonge ni le temps de QUICK, ni le temps de thrombine. Le plus souvent il inhibe électivement le facteur antihémophilique A, plus rarement le facteur B.

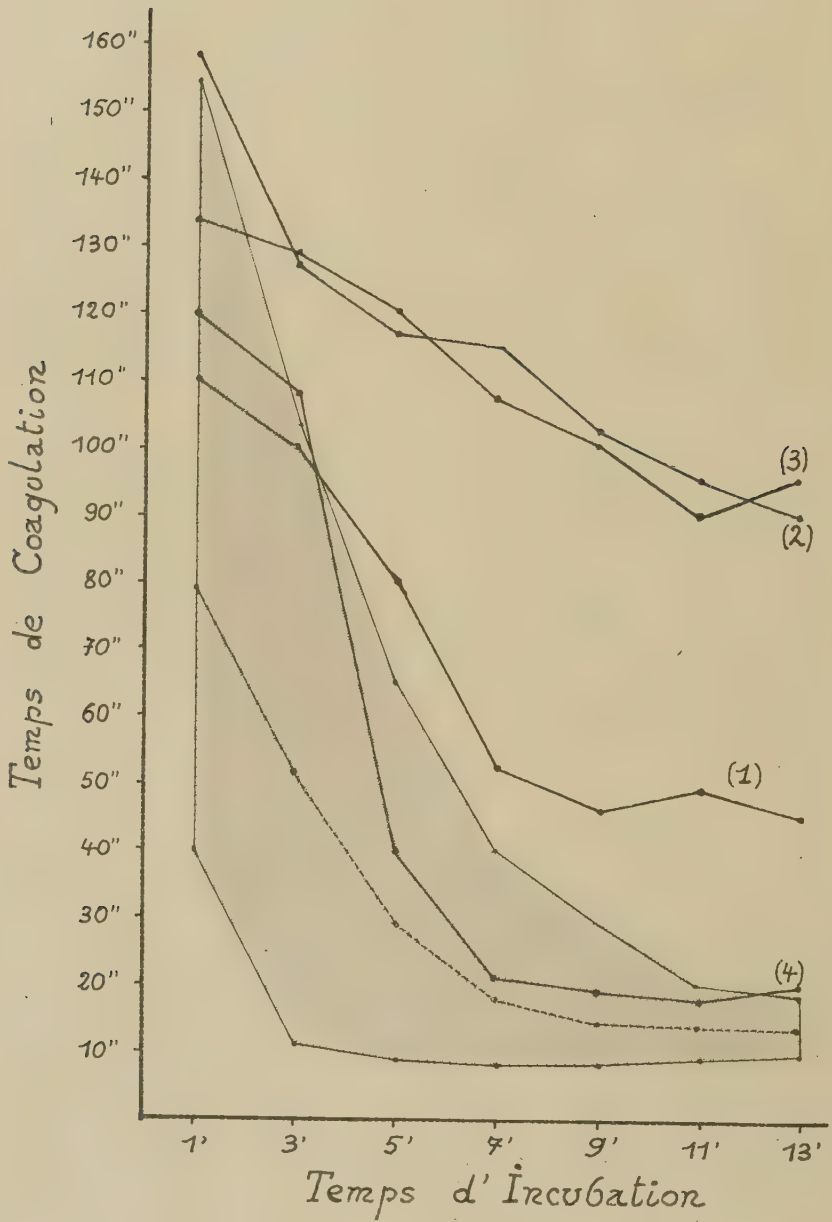


Fig. 33. — Tests global (1), plasmatique (2), sérique (3) et substrat (4) dans un cas d'anticoagulant spontané du type antithromboplastinogène:

Le T.G.T. a été pratiqué seulement dans une dizaine des cas cités par FAVRE-GILLY : le plus souvent, le test plasmatique le test sérique sont l'un et l'autre perturbés, ainsi que le test global, alors que le test plaquettaire est normal. En effet, l'anticoagulant est apporté dans le mélange d'incubation aussi bien par le sérum que par le plasma sulfaté : c'est le cas dans les observations de VERSTRAETE et VAN DEN BROUCKE, de MASURE, de HOUGIE et FEARNLEY, de LEWIS, de DE VRIES et SCHAFFRIR. Mais il arrive aussi que le test global et le test plasmatique, soient seuls perturbés (LEWIS).

Nous avons pratiqué des T.G.T. dans 3 cas d'antithromboplastinogène (obs. n°s 225, 226 et 227) apparus respectivement au cours d'une polyarthrite chronique évolutive, à la suite d'une injection médicamenteuse, et d'une plaie infectée d'un doigt. Dans les observations n°s 225 et 227, l'anticoagulant était assez puissant pour perturber à la fois **les test global, le test plasmatique et le test sérique** ; dans l'observation n° 226, seuls **les tests global et plasmatique étaient perturbés**. Le test plaquettaire, pratiqué seulement dans l'observation n° 225, et le test substrat, pratiqué dans les observations 225 et 227, ont été trouvés normaux. La fig. 33 donne un exemple d'antithromboplastinogène perturbant à la fois les tests global, plasmatique et sérique. L'anticoagulant manifeste sa présence en cassant les courbes de thromboplastinoformation à un niveau dépendant de sa puissance ; ainsi, le taux de thromboplastine formée varie de 10 à 35 % pour les 3 cas étudiés.

Les Antithromboplastines sont plus rares : FAVRE-GILLY et THOUVEREZ n'en ont relevé que 21 cas dans la littérature en 1959 et MASURE 35 en 1960 dont 2 personnels. Ils ont été décrits surtout dans le lupus érythémateux disséminé (18 cas sur 35) ; on les a rencontrés aussi dans d'autres types de collagénoses (3 cas), dans des thromboses artérielles (4 cas), des thrombopénies (2 cas) et dans diverses autres affections. L'antithromboplastine allonge le temps de HOWELL et le temps de QUICK, mais n'allonge pas le temps de thrombine.

Le T.G.T. a été pratiqué dans les observations de BONNIN, COHEN et HICKS, de RAMOT et SINGER, d'ALAGILLE CROSNIER et SOULIER en 1956, de LAURELL et NILLSON en 1957, de HERMANISKY et DEJMAL en 1959, de MASURE en 1960. Si l'on excepte l'observation de BONNIN où une thrombocytopénie motivait une perturbation du test de BIGGS plaquettaire, la plupart de ces cas offrent l'exemple d'un test de BIGGS global normal, avec tests plasmatique et sérique également normaux. Par contre **le test de BIGGS-substrat est nettement perturbé** du fait de l'inhibition de la thromboplastine par l'anticoagulant contenu dans le substrat. Nous n'avons pas d'observation de ce type d'anticoagulant.

Les antithrombines ont la particularité d'allonger à la fois le temps de HOWELL, le temps de QUICK et le temps de thrombine, mais leur expression dominante est l'allongement du temps de thrombine. On les distingue en antithrombine du type de l'héparine et en antithrombine distincte de l'héparine.

— Les antithrombines du type de l'héparine ont pour expression dominante l'allongement du temps de thrombine qu'on peut corriger par le sulfate de protamine. Ce fut le cas de certaines héparinémies dites congénitales dont FAVRE-GILLY a rapporté un cas en inspirant à ce sujet la thèse de TEILLARD en 1958 ; ce fut surtout le cas de syndromes hémorragiques acquis décrits au cours d'hémopathies graves, de néphropathies, de lupus érythémateux disséminé ou de myélome multiple. Un certain nombre de ces cas sont cités dans 2 thèses inspirées par FAVRE-GILLY en 1960, celle de BESAND sur le lupus érythémateux à propos de 2 cas lyonnais (obs. n^{os} 229 et 230), et celle d'EYGONNET sur le myélome à propos d'un cas lyonnais (obs. n^o 231) MASURE en 1960 dénombre 11 observations d'antithrombine du type de l'héparine dont 4 congénitales et 7 acquises. Les données du T.G.T. ne sont détaillées que dans les 3 observations lyonnaises où nous avons trouvé ce test pratiquement normal ; le test substrat est seul légèrement perturbé dans 2 cas.

Une antithrombine distincte de l'héparine a été décrite par LOELIGER et HERS au cours d'une polyarthrite chronique évolutive ; mais, dans cette observation unique, ces deux auteurs ne font pas état du T.G.T.

Ainsi la littérature médicale est plus avare en renseignements sur le T.G.T. dans les diathèses par antithrombine que dans les diathèses par antithromboplastinogène ou antithromboplastine.

V. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS LE CONTROLE DES MÉDICATIONS ANTIGOAGULANTES

Seront envisagés successivement le contrôle des antivitamines K et le contrôle de l'héparine.

1^o CONTROLE DES ANTIVITAMINES K.

WALTER et HUNTER en 1954, ont mis en évidence l'apparition d'un trouble sérique de la génération de la thromboplastine au cours des traitements par la naphthylhydroxycoumarine, sans pouvoir conclure s'il s'agissait d'un défaut de facteur VII (convertine) de facteur IX (facteur B) ou de facteur X de KOLLER (à une époque où le facteur de STUART n'était pas encore connu). En 1955, ce trouble a été retrouvé par MARX dans le contrôle de la dicoumarine, par SISE, KIMBALL et ADAMIS dans celui de la phénylindanedione. En 1956, DEUTSCH constatait le même effet avec le marcoumar, et VERS-TRAETE avec l'éthylidicoumarol en 1957. En 1956, NAEYE affirmait que ce trouble n'apparaissait qu'au delà du 5^e jour de traitement. STAPP a précisé en 1958 que le taux de facteur B pouvait descendre jusqu'à 10 % au cours de traitement au long cours par la phényl-indanedione et qu'il ne redevient normal que 3 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

Notre expérience porte sur plusieurs cas de traitement par l'éthylidicoumarol (dicoumarine), la warfarine sodique (coumarine et la phénindione (indanedione). Elle nous permet de conclure que le test plasmatique n'est jamais perturbé et que seuls peuvent être troublés le test sérique et le test global.

Ce **trouble du test sérique** est complexe puisqu'il comporte un défaut de facteur antihémophilique B et un défaut de facteur STUART. Nous ne l'avons vu apparaître qu'au **10^e jour** de ces traitements ; le fléchissement du facteur STUART paraît précéder d'un jour ou deux le fléchissement du facteur antihémophilique B, car la courbe du test indique d'abord une dégradation trop rapide de la thromboplastine avant de marquer un retard et une insuffisance dans la formation de celle-ci.

Le **taux de thromboplastine** formée reste presque toujours supérieur à 25 %. Mais nous l'avons vu descendre en un cas jusqu'à 1 %. Ce taux n'est pas proportionnel au taux de prothrombine : néanmoins, tant que le taux de prothrombine reste supérieur à 30 %, le taux de thromboplastine formée reste presque toujours supérieur à 50 % ; on ne le voit s'abaisser au-dessous de 10 % que lorsque le taux de prothrombine est lui-même inférieur à 15 % environ.

Lorsqu'on abandonne la médication anticoagulante, le trouble de la génération de la thromboplastine disparaît en 24 à 48 heures avant que le taux de prothrombine soit redevenu tout à fait normal ; l'ascension du taux de facteur B semble un peu plus rapide que celle du facteur STUART. La vitamine K1 entraîne une ascension plus rapide des taux de ces 2 facteurs, comme elle le fait pour la prothrombine et la proconvertine.

De cette étude il est permis de conclure que le T.G.T. sérique peut servir au contrôle d'une médication anticoagulante de type antivitamine K, mais qu'il est inutile d'y recourir avant le 10^e jour ; il ne peut donc avoir de l'intérêt que dans le contrôle des traitements au long cours. Cependant le T.G.T. ne peut en aucune façon suppléer la mesure du taux de prothrombine, à la fois plus simple et plus utile à pratiquer. Si l'on veut recourir à un test simple, capable de traduire les variations du facteur B en même temps que des 3 autres facteurs (prothrombiné, proconvertine et Stuart) il vaut mieux recourir alors au thrombotest d'OWREN, ou temps de céphaline-thromboplastine, qui contrôle à la fois la coagulation extrinsèque (prothrombine, proconvertine, Stuart) et la coagulation intrinsèque (Stuart, facteur B). Le T.G.T. sérique, dans le contrôle des médications anticoagulantes, est donc très accessoire pour le clinicien ; il est appelé à rendre plus de services à l'expérimentateur qui veut connaître les effets d'une nouvelle médication anticoagulante sur le facteur antihémophilique B, surtout s'il recourt au dosage spécifique de ce facteur dans le cadre du test sérique par une technique comme celle de BOLTON et CLARKE.

2° CONTROLE DE L'HÉPARINE.

Le T.G.T. n'a aucun intérêt pratique dans la surveillance des traitements anticoagulants par l'héparine, puisque l'héparine altère très peu la formation de la thromboplastine, et que le temps de thrombine, beaucoup plus rapide et facile à exécuter, est beaucoup plus sensible à l'action de l'héparine, et de ce fait plus apte à signaler un risque hémorragique. Le temps de thrombine a, de plus, l'avantage d'être le seul contrôle valable d'une neutralisation par la protamine.

VI. — INTÉRÊT DU T.G.T. DANS DIVERSES MALADIES ACQUISES

Nous examinerons les renseignements apportés par le T.G.T. dans la cirrhose alcoolique du foie, dans les cardiopathies congénitales et dans diverses hémopathies.

1° DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE.

Une perturbation du T.G.T. sérique contrastant avec un test plasmatique normal peut s'observer dans certains cas de cirrhose du foie ; elle explique la perturbation du test global par l'atteinte d'un ou plusieurs facteurs sériques. Elle a été constatée par STEFANOVIC en 1958 au cours des cirrhoses et des hépatites infectieuses aiguës, par RABINER et SCHULMAN en 1960. En France, GOUEMAND, HUTIN et LEDUC l'ont également constatée, ainsi que BRETTE, FAVRE-GILLY, TISSOT, MULLER et THOUVEREZ à Lyon en 1961. Ces divers auteurs incriminent ce trouble à un déficit complexe en facteur STUART et en facteur antihémophilique B.

Rappelons d'abord que, dans les 25 cas de cirrhose étudiés au laboratoire, nous avons toujours trouvé un test plaquettaire normal, sauf dans un cas accompagné de thrombopénie. Mais nous avons trouvé dans 10 cas **un test global et un test sérique perturbés**. Ce trouble du test sérique était bien corrigé par l'incorporation de sérum thromboplastiné témoin. Du sérum d'hémophile B n'apportait qu'une correction partielle au sérum de cirrhotique comme nous l'avons vérifié dans 3 cas ; cette correction partielle s'explique probablement par le fait que le sérum d'hémophile B corrige le déficit en facteur STUART du cirrhotique, mais que celui-ci, dépourvu dans une certaine mesure de facteur B, ne peut corriger complètement le sérum de l'hémophile B. Le trouble semble donc bien dû à un double déficit de facteur B et de facteur STUART.

Le **taux de thromboplastine** trouvé variait pour ces 10 cas de 1 à 63 %. Si l'on étudie la valeur pronostique de ces taux, on trouve que les 4 malades qui présentaient les taux les plus bas ont fait rapidement un coma hépatique mortel. Mais il faut reconnaître que les taux compris entre 25 % et

63 % ne permettent pas d'apprécier un risque hémorragique immédiat, les examens les plus sûrs et les plus simples restant le temps de QUICK, les dosages différentiels des facteurs du complexe prothrombinique, le temps de thrombine et la recherche de la fibrinolyse.

On peut donc dire que le T.G.T. présente une valeur pronostique certaine lorsqu'il indique un taux de thromboplastine abaissé au-dessous de 25 % ; mais il faut reconnaître que ce test est d'importance secondaire pour le clinicien chargé de la surveillance de l'évolution d'une cirrhose alcoolique du foie.

2° DANS LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES.

On connaît la possibilité de l'existence de troubles de l'hémostase dans les cardiopathies congénitales (allongement du temps de saignement, abaissement de la résistance capillaire). Par ailleurs, ALAGILLE a montré l'existence de thrombopathies associées aux cardiopathies congénitales et qu'il a mis en évidence par le test d'activité plaquettaire du sérum et par le T.G.T. plaquettaire. DUCOS et BIERME en 1959, dans la thèse de GRAULLE, ont décrit 4 cas de trouble du test sérique dans une série de 36 observations. Ces auteurs, dans 1 cas de sténose pulmonaire, 1 cas de communication inter-auriculaire et 2 cas de rétrécissement de l'isthme de l'aorte, ont trouvé, à la 14^e minute, des temps compris entre 20" et 30" pour un témoin à 15" ; ils pensent qu'il existe un trouble sérique de la thromboplastinoformation ; ils n'ont pas retrouvé de trouble du test plaquettaire, mais estiment cependant que ce trouble sérique serait néanmoins en relation avec un trouble plaquettaire. THOUVEREZ, en 1960, confirme l'existence d'un trouble du test sérique.

Dans notre série de 55 cardiopathies congénitales, nous avons toujours trouvé des tests de BIGGS « global-plaquettes » et plaquettes normaux. Nous avons rencontré 7 fois un test global et un test sérique perturbés, alors que le test plasmatique est toujours normal. Les temps trouvés dans ces 7 cas sont comparables à ceux indiqués par GRAULLE ; le taux de thromboplastine varie selon les cas de 4 % à 70 %. Nous n'avons pas recouru à des mélanges nous permettant de préciser la nature du facteur déficitaire. Rappelons que nous avons trouvé ces perturbations dans des cas de sténose de l'isthme de l'aorte, de communication inter-auriculaire ou de communication interventriculaire.

3° DANS CERTAINES HÉMOPATHIES.

SOULIER, LARRIEU et WARTELLE, en 1955, ont bien montré l'intérêt du test « global-plaquettes » et du test plaquettes au cours de diverses hémopathies, dans la mesure où celles-ci sont accompagnées d'une thrombopénie ou d'une hyperthrombocytose.

Nos observations confirment en tous points leurs résultats. Des leucoses aiguës, par exemple, présentent une génération de thromboplastine troublée en présence de leurs plaquettes dès que celles-ci sont diminuées de nombre. Mais le T.G.T. n'a, dans ce cas, que peu d'intérêt puisque ce résultat est prévu d'avance dès que l'on connaît le nombre des plaquettes.

Ces tests sont également perturbés lorsqu'il existe une hyperthrombocytose, et nous avons vérifié ce fait dans un cas de myélose aleucémique (obs. 325) dans deux cas de leucémie myéloïde (obs. 326 et 327) et dans un cas sur 3 de polyglobulie avec hyperthrombocytose (obs. 318). Nous avons vu qu'il suffit, comme l'a montré SOULIER, de diluer les plaquettes pour normaliser in vitro le test de BIGGS plaquettaire : théoriquement ce fait est intéressant car il soulève l'hypothèse d'un inhibiteur plaquettaire présent à forte concentration, ou d'un anticoagulant adsorbé sur les plaquettes. Plus délicats à interpréter sont les cas de polyglobulie où existent un trouble des tests plaquettaires sans modification du nombre de celles-ci.

INTERPRÉTATION D'ENSEMBLE DU T.G.T.

L'étude du T.G.T. dans les différentes diathèses hémorragiques nous permet de reconstituer de façon synthétique la manière d'interpréter les différentes données pathologiques offertes par ce test pour le diagnostic et le pronostic de ces diverses affections.

Le test global-plaquettes est perturbé dans la plupart des **diathèses hémorragiques congénitales** : en effet un tel trouble permet de discuter l'hémophilie A, l'hémophilie B, l'hémophilie C et la diathèse HAGEMAN, la diathèse STUART et l'hypoaccélérimie, les thrombopénies et certaines thrombopathies ; on le trouve également anormal dans certains cas de maladie de WILLEBRAND (angiohémophilie). A l'opposé, il est normal dans l'hypo-prothrombinémie, l'hypoconvertinémie, l'afibrinémie congénitale et dans la thrombasthénie de GLANZMAN-NAEGELI.

Dans les affections acquises, il peut être troublé dans des cas exceptionnels par un anticoagulant circulant, on le voit plus souvent perturbé par une thrombocytopénie, mais on peut le voir modifié par une hyperthrombocytose, comme dans les polyglobulies, les leucémies myéloïdes ou les myéloses hyperthrombocytaires. Enfin il peut être modifié dans les traitements anticoagulants par les antivitamines K et dans les cirrhoses ou les hépatites par défaut d'utilisation de la vitamine K, où l'on constate à la fois un déficit de facteur STUART et un déficit de facteur antihémophilique B.

Le test global-céphaline est plus précis que le test global-plaquettes, mais il a une valeur restreinte dans la détection de l'hypocoagulabilité puisque, à la différence du précédent, il est normal dans les thrombopénies, thrombopathies et hyperthrombocytoses. Il est donc un peu plus spécifique que le précédent, mais reste encore très global puisqu'il est perturbé par la plupart des **diathèses hémorragiques congénitales** (hémophilie A, B et C, diathèses HAGEMAN et STUART, hypoaccélérimie et angiohémophilie) et que, dans la catégorie des **troubles acquis**, on peut le voir troublé par un anticoagulant circulant spontané, par un traitement anticoagulant au long cours ou par une cirrhose alcoolique du foie.

Le Screening-test, plus rapide à exécuter que le test global-céphaline, devrait en principe détecter les mêmes diathèses que ce dernier, mais nous avons vu qu'il était en réalité moins sensible, laissant notamment passer certaines formes frustes de diathèses hémorragiques congénitales.

Le test plasmatique (avec sérum témoin et plaquettes témoin ou céphaline) est beaucoup plus spécifique que le test global puisqu'il n'est pratiquement jamais anormal dans les troubles acquis de la coagulation et qu'on ne le voit plus ou moins troublé que dans 3 diathèses hémorragiques congénitales, l'une relativement fréquente l'hémophilie A, les deux autres exceptionnelles, l'angiohémophilie A et l'hypoaccélélinémie. Il peut être modifié par la présence d'un anticoagulant spontané.

Le test sérique (avec plasma sulfaté témoin et plaquettes témoin ou céphaline) à la différence du précédent, peut être troublé aussi bien par des troubles acquis de la coagulation que par des déficits congénitaux. Dans le cadre des diathèses congénitales, on le voit perturbé dans l'hémophilie B, l'angiohémophilie B, la diathèse STUART et certains cas de diathèse HAGEMAN. Dans les troubles acquis de la coagulation, il est perturbé chaque fois qu'on prolonge au delà d'une semaine un traitement anticoagulant par une anti-vitamine K, un certain nombre de cas de cirrhose alcoolique du foie ; on constate qu'il existe alors à la fois un déficit de facteur STUART et un déficit de facteur B ; enfin il peut être modifié par la présence d'un anticoagulant spontané.

Le test plaquettaire (avec plasma sulfaté et plaquettes empruntés au témoin) est spécifique des troubles plaquettaires : on le trouve anormal dans les thrombopénies, dans les dysmorphies thrombocytaires de SOULIER et BERNARD, et dans certaines hyperthrombocytoses, mais il reste normal dans la thrombasthénie de GLANZMAN et NAEGELI et la diacyclothrombopathie de REVOL.

Le test substrat (avec mélange d'incubation emprunté au témoin) n'est modifié que par la présence d'un anticoagulant de type antithromboplastinogène ou par un défaut de prothrombine acquis ou congénital.

Un test global perturbé avec test plasmatique également perturbé, mais test sérique normal, (test plaquettaire et test substrat normaux), conduit le plus souvent au diagnostic d'hémophilie A, et plus exceptionnellement à celui d'angiohémophilie A ou d'hypoaccélélinémie ; ce trouble ne se voit que dans les diathèses congénitales.

Un test global perturbé avec test sérique également perturbé, mais test plasmatique normal (test plaquettaire et test substrat normaux) peut se voir dans l'hémophilie B, la diathèse STUART, et les déficits conjugués de ces 2 facteurs qui se produisent dans les cirrhoses du foie et dans les traitements anticoagulants au long cours.

Un test global perturbé avec test sérique nettement moins perturbé et test plasmatique normal risque de se voir uniquement dans la diathèse HAGEMAN.

Un test global perturbé avec test plasmatique et test sérique normaux ne se voit pratiquement que dans l'hémophilie C et certains cas de diathèse HAGEMAN.

Un test global perturbé avec tests plasmatique et sérique également perturbés dénonce en principe la présence d'un anticoagulant spontané.

Un test global peut être perturbé en même temps qu'un test plaquettaire et un test sérique alors que le test plasmatique est normal : c'est ce qui se passe dans certains cas de cirrhose alcoolique avec thrombocytopénie.

Le dosage de la thromboplastine formée peut être effectué à partir du test global-céphaline en pratiquant une courbe de dilution des témoins à la onzième minute et en exprimant les temps trouvés pour les malades en taux de thromboplastine. Le taux de thromboplastine à la onzième minute a une valeur pronostique certaine dans l'hémophilie A et l'hémophilie B, mais sa valeur pronostique est plus incertaine dans d'autres diathèses congénitales comme la diathèse HAGEMAN ; un abaissement marqué a une valeur péjorative dans les cirrhoses.

La mesure de ce taux avant et après transfusion sanguine constitue la mesure la plus rigoureuse de contrôle de thérapeutique dans l'hémophilie A, l'hémophilie B, l'hémophilie C et la diathèse HAGEMAN. Par contre, les dosages de prothrombine dérivés du temps de QUICK sont des méthodes plus précieuses que les dosages de thromboplastine dérivés du T.G.T. quand il s'agit de contrôler une médication anticoagulante ou l'efficacité d'une transfusion chez un sujet cirrhotique.

Le dosage du facteur antihémophilique A est une modification du test plasmatique rendu spécifique de l'hémophilie A par adjonction d'un excès de facteur V. Il permet de juger de l'importance d'une hémophilie A et de contrôler l'effet thérapeutique momentané du sang, du plasma, de la fraction I de COHN ou de la globuline antihémophilique dans cette affection. Il permet aussi de se livrer à des recherches génétiques dans les familles d'hémophiles A. Un taux insuffisant de facteur A caractérise aussi l'angiohémophilie A.

Le dosage du facteur antihémophilique B est plus difficile à réaliser : c'est une modification du test sérique par adjonction d'un excès de facteur STUART et de facteur HAGEMAN. Un taux déficient de facteur B se voit non seulement dans l'hémophilie B mais aussi dans l'angiohémophilie B, la cirrhose alcoolique du foie et les traitements par les antivitamines K. C'est dans l'hémophilie B qu'il est appelé à rendre le plus de services, permettant de juger de l'importance du trouble et de faire un pronostic, aidant à éclaircir une enquête génétique, assurant un contrôle très précis de l'effet momentané des transfusions de sang, de sérum ou de fraction P.P.S.B. ou C.S.B. dans l'hémophilie B ou la diathèse STUART.

CONCLUSIONS

Le T.G.T. est un test à la fois très précis, très fidèle et très sensible dans la détection de tous les troubles de la thromboplastinoformation.

Grâce à de nombreuses modifications et adaptations il a une grande valeur dans le diagnostic spécifique des différentes diathèses hémorragiques congénitales et, dans l'hémophilie A ou B, il est le meilleur test pour établir un pronostic ou contrôler une thérapeutique.

Le T.G.T. est loin d'avoir la même valeur dans les troubles complexes de la thromboplastinoformation qu'on observe dans les affections acquises comme la cirrhose alcoolique du foie ou au cours des traitements anticoagulants par les antivitamines K : ce test est moins important à pratiquer dans ces troubles acquis que les méthodes de dosage de la prothrombine dérivées du temps de QUICK.

Test fondamental pour le diagnostic et le pronostic des diathèses hémorragiques congénitales, c'est un test accessoire dans les troubles acquis de la thromboplastinoformation.

RÉPERTOIRE DES OBSERVATIONS

Bien que chacun des malades dont il est question dans ce travail ait été l'objet d'une étude attentive, nous ne présentons pas ici, comme il est classique de le faire, un résumé de leurs observations. Nous avons simplement classées celles-ci par types d'affections en attribuant à chacune d'elles un numéro. Ce procédé nous a permis d'éviter des redites en cours de texte ; nous pensons aussi qu'il permettra de trouver commodément les observations originales.

Les observations de cirrhose alcoolique du foie proviennent du Service de M. le Prof. LEVRAT, et celles de cardiopathies congénitales du Service de M. le Prof. Agrégé MICHAUD.

Toutes les autres observations sont celles de malades qui ont été examinés personnellement par M. le Prof. CROIZAT, M. le Prof. Agrégé REVOL ou M. le Prof. Agrégé FAVRE-GILLY, à l'occasion d'hospitalisations, de consultations hospitalières ou privées. Signalons enfin que sur les 208 hémophiles étudiés, 94 appartiennent à l'école de Montain dans le Jura dont le recrutement est national, et sont régulièrement suivis par le médecin consultant de Lyon.

Pour chacun des hémophiles étudiés, nous rappelons l'âge du malade en 1960, le caractère familial de leur affection, la gravité clinique de leur atteinte. Pour tous les malades, nous donnons à titre indicatif le taux (T) de thrombastine formée à la 11^e minute et calculé à partir du test global-céphaline.

Hémophilie A.

1	ANDRA. Fernand	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 2,2 %	
2	ANDR. Gérard	6 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,7 % ;	6,5 %
3	ARTE. Guy	13 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
4	ARZA. Robert	16 ans	Sporadique Grave	T. = 5,5 %	
5	AUCH. Claude	11 ans	Sporadique Grave	T. = 1,8 %	
6	BARE. François	20 ans	Familiale Fruste	T. = 2,2 %	
7	BASS. Michel	7 ans	Sporadique Moyenne	T. = 1 % ;	10 % ; 3,5 %
8	BAUD. Rémy	8 ans	Familiale Grave	T. = 1,2 %	
9	BEAU. J.-Pierre	13 ans	Familiale Moyenne	T. = 10,3 %	
10	BEN.-G. Louis	63 ans	Sporadique Moyenne	T. = 17,5 %	
11	BERG. Alphonse	19 ans	Sporadique Moyenne	T. = 1,5 %	
12	BICH. Claude	30 ans	Sporadique Grave	T. = 0,7 %	
13	BIES. Raymond	42 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 % ;	58 %

14	BIHE, Christian	11 ans	Sporadique Moyenne	T. = 13,5 %	
15	BILL, Antoine	62 ans	Familiale Fruste	T. = 25 %	
16	BLO, Marc	11 ans	Familiale Moyenne	T. = 4,5 %	
17	BOUC, Sébastien	25 ans	Familiale Moyenne	T. = 2,2 %	
18	BOUD, Marcel	8 ans	Familiale Grave	T. = 3,5 %	
19	BOUN, Roland	1 ans	Sporadique Grave	T. = 0,3 % ;	5,5 %
20	BOUV, Marcel	18 ans	Familiale Moyenne	T. = 9,5 %	
21	BRIZ, Francis	17 ans	Sporadique Grave	T. = 14 % ;	0,6 %
22	BRO, Bernard	14 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,2 % ;	40 %
23	BRO Daniel	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,1 %	
24	CARR, Alain	10 ans	Sporadique Moyenne	T. = 8,7 %	
25	CASS, Guy	11 ans	Sporadique Moyenne	T. = 12 %	
26	CAVA, Gérard	3 ans	Familiale Fruste	T. = 12 %	
27	CHA, J.-Claude	8 ans	Sporadique Fruste	T. = 19 %	
28	CHAN, Robert	35 ans	Sporadique Grave	T. = 0,6 %	
29	CHAT, Michel	7 ans	Sporadique Grave	T. = 3,5 %	
30	COT, Alain	4 ans	Familiale Moyenne	T. = 14,5 % ;	31 %
31	COT, Didier	3 ans	Familiale Moyenne	T. = 3,2 %	
32	CUL, Gérard	19 ans	Sporadique Grave	T. = 3 % ;	11 %
33	CUN, Gilles	11 ans	Familiale Moyenne	T. = 6,5 %	
34	CUR, Gilbert	5 ans	Sporadique Moyenne	T. = 8 % ;	19 %
35	DAN, Gérard	10 ans	Familiale Grave	T. = 2,5 %	
36	DAN, Roger	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 1,5 %	
37	DAV, Marcel	7 ans	Sporadique Moyenne	T. = 3,8 %	
38	DEB, Xavier	14 ans	Sporadique Grave	T. = 2,7 %	
39	DEBO, Alain	10 ans	Familiale Moyenne	T. = 19 % ;	4,1 %
40	DEBO, Patrick	7 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
41	DEL, Daniel	14 ans	Sporadique Grave	T. = 7 % ;	1,4 %
42	DI, Roger	22 ans	Familiale Légère	T. = 0,7 % ;	23 % ; 37 %
43	DOU, Christian	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 % ;	9,5 %
44	DUB, Raymond	28 ans	Familiale Grave	T. = 10 %	
45	DUC, Bernard	4 ans	Sporadique Moyenne	T. = 0,1 %	
46	DUR, Daniel	7 ans	Familiale Légère	T. = 0,4 %	
47	DUR, Joël	1 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,6 %	
48	DYL, Joël	5 ans	Sporadique Légère	T. = 25 %	
49	DZU, J.-Michel	12 ans	Sporadique Grave	T. = 3,2 %	
50	EMI, Gérard	11 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,1 % ;	0,5 % ; 12 %
51	EMI, Alain	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 2,7 %	
52	EMI, Christian	6 ans	Familiale Moyenne	T. = 2,2 % ;	1 % ; 12 %
53	ENC, Gérard	11 ans	Sporadique Moyenne	T. = 3,8 %	
54	FAL, Michel	49 ans	Familiale Grave	T. = 1 %	
55	FAN, Amir	5 ans	Sporadique Moyenne	T. = 5,5 %	
56	FAV, Hervé	13 ans	Sporadique Moyenne	T. = 0,1 %	
57	FEL, Daniel	5 ans	Sporadique Grave	T. = 1 %	
58	FEN, J.-Paul	11 ans	Familiale Moyenne	T. = 14,5 % ;	1 %
59	FIC, J.-Claude	18 ans	Sporadique Légère	T. = 8,7 %	
60	FICH, Christian	12 ans	Sporadique Moyenne	T. = 8,7 %	
61	FOL, Didier	9 ans	Familiale Grave	T. = 8 %	
62	FOR, André	12 ans	Familiale Fruste	T. = 23 %	
63	FOR, Christian	10 ans	Familiale Fruste	T. = 16 %	
64	FOU, Serge	13 ans	Sporadique Légère	T. = 1 %	
65	FRA, J.-Marie	9 ans	Familiale Grave	T. = 1 %	
66	FRA, Alain	12 ans	Sporadique Moyenne	T. = 20 %	
67	GAG, Louis	42 ans	Familiale Moyenne	T. = 4,5 %	
68	GAG, Georges	40 ans	Familiale Légère	T. = 5 %	
69	GAL, Alain	24 ans	Familiale Grave	T. = 0 %	
70	GAR, Henri	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
71	GAR, Jean	19 ans	Familiale Moyenne	T. = 2,1 %	
72	GAS, Bernard	1 ans	Familiale Légère	T. = 6,5 %	
73	GIL, Roger	28 ans	Familiale Grave	T. = 0 % ;	0 %
74	GIL, Paul	24 ans	Familiale Légère	T. = 12 %	
75	GIR, Hubert	32 ans	Familiale Grave	T. = 0,6 %	
76	GIR, J.-Luc	8 ans	Familiale Légère	T. = 17,5 %	
77	GRA, Lucien	25 ans	Sporadique Moyenne	T. = 3,2 %	
78	GRI, Gilles	4 ans	Familiale Fruste	T. = 34 %	
79	GUL, Roland	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 11 %	
80	HAX, Michel	10 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,7 %	

81	HEQ. J.-Paul	9 ans	Sporadique Grave	T. = 4 %	
82	HUG-D. Joseph	29 ans	Familiale Moyenne	T. = 5 %	
83	HUO. Adrien	68 ans	Familiale Légère	T. = 0,6 %	
84	JAC. Antoine	24 ans	Sporadique Fruste	T. = 25 %	
85	JEA. Yves	14 ans	Sporadique Grave	T. = 10 %	
86	JOL. Louis	14 ans	Familiale Grave	T. = 1 % ; 3 %	
87	JUB. Bernard	5 ans	Sporadique Légère	T. = 6,5 %	
88	KAL. Berge	37 ans	Sporadique Moyenne	T. = 2,7 %	
89	KRI. Noël	10 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 % ; 1,5 %	
90	LAM. Robert	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 3,2 %	
91	LEB. Joseph	14 ans	Familiale Grave	T. = 7,5 %	
92	LEG. Denis	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,4 % ; 0,2 %	
93	LEG. Yvan	10 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 %	
94	LEP. François	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,2 % ; 3,5 %	
95	LER. Pierre	9 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 %	
96	LER. Hubert	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,3 % ; 0,3 %	
97	LER. Philippe	10 ans	Familiale Moyenne	T. = 1,9 %	
98	LES. René	10 ans	Familiale Grave	T. = 7 %	
99	LIO. Marc	10 ans	Sporadique Moyenne	T. = 6,5 %	
100	LOZ. François	9 ans	Familiale Légère	T. = 1,5 %	
101	MAI. Richard	7 ans	Familiale Légère	T. = 1,5 %	
102	MAIR. Christian	21 ans	Sporadique Grave	T. = 5 %	
103	MAN. Maurice	6 ans	Sporadique Grave	T. = 0,3 %	
104	MAR. J.-F.	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 1,6 %	
105	MOL. J.-C.	14 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
106	MOL. Guy	11 ans	Familiale Légère	T. = 20 %	
107	MON. Claude	13 ans	Sporadique Grave	T. = 0,1 % ; 3,5 %	
108	MOU. J.-Claude	13 ans	Sporadique Moyenne	T. = 12 %	
109	MUL. Bernard	15 ans	Familiale Moyenne	T. = 19 %	
110	NIC. Michel	3 ans	Sporadique Moyenne	T. = 7,5 %	
111	PAC. Paul	33 ans	Familiale Fruste	T. = 34 %	
112	PAR. André	7 ans	Familiale Grave	T. = 1,8 %	
113	PEC. Serge	13 ans	Sporadique Grave	T. = 0,1 %	
114	PER. Carlos	67 ans	Sporadique Fruste	T. = 68 %	
115	PET. Bernard	14 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
116	POR. Aldo	62 ans	Sporadique Moyenne	T. = 1,5 %	
117	POT. Joannès	56 ans	Familiale Moyenne	T. = 19 % ; 16 %	
118	POU. Jacques	20 ans	Familiale Légère	T. = 0 %	
119	RAB. Yves	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 %	
120	RAF. Bernard	13 ans	Sporadique Fruste	T. = 5 %	
121	RAI. Georges	10 ans	Sporadique Moyenne	T. = 0,1 %	
122	REL. J.-Pierre	12 ans	Familiale Grave	T. = 1 % ; 12 %	
123	REN. Marc	14 ans	Familiale Grave	T. = 0 %	
124	RIB. Bernard	26 ans	Familiale Grave	T. = 0,2 % ; 5,5 % ; 7 % ; 9 %	
125	RIG. J.-Pierre	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 4,5 %	
126	RIV. Jean	13 ans	Familiale Grave	T. = 0,1 %	
127	ROM. Robert	21 ans	Sporadique Fruste	T. = 1,5 %	
128	ROUT. Jean	15 ans	Sporadique Grave	T. = 0,9 %	
129	ROU. Jacky	11 ans	Sporadique Moyenne	T. = 0,5 %	
130	ROV. Marcel	30 ans	Sporadique Moyenne	T. = 8,7 %	
131	SAB. Richard	6 ans	Sporadique Fruste	T. = 31 %	
132	SEL. Robert	38 ans	Familiale Grave	T. = 0,4 %	
133	SEL. Georges	34 ans	Familiale Légère	T. = 25 %	
134	SIE. J.-Claude	11 ans	Familiale Moyenne	T. = 11 %	
135	SIM. Alain	14 ans	Familiale Grave	T. = 3 %	
136	SOU. Guy	9 ans	Familiale Grave	T. = 0 % ; 7,5 %	
137	SOUL. Jean	29 ans	Familiale Grave	T. = 0 % ; 10 %	
138	SOZ. Daniel	11 ans	Familiale Fruste	T. = 58 % ; 29 %	
139	S.U.Z. Alain	11 ans	Sporadique Grave	T. = 10 %	
140	THI. J.-Claude	16 ans	Familiale Moyenne	T. = 6 %	
141	THI. J.-Marie	15 ans	Familiale Moyenne	T. = 10 %	
142	THIR. André	11 ans	Familiale Grave	T. = 7 %	
143	TOU. Mohamed	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 6,5 %	
144	TRE. Jacques	13 ans	Familiale Grave	T. = 10 %	
145	TRO. Christian	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 7,5 %	
146	UGN. Henri	31 ans	Familiale Fruste	T. = 29 %	

147	VAC. Michel	11 ans	Sporadique Moyenne	T. = 9 %
148	VAL. Michel	2 ans	Sporadique moyenne	T. = 0,1 %
149	VA. Claudius	36 ans	Sporadique Grave	T. = 1,4 % ; 10 %
150	VAN. J.-Claude	12 ans	Familiale Grave	T. = 0 %
151	VEL. Jean-Pierre	13 ans	Sporadique Légère	T. = 9,5 %
152	VEN. Sébastien	10 ans	Familiale Légère	T. = 20 %
153	VER. Bernard	2 ans	Familiale Moyenne	T. = 0 %
154	VOL. Gilbert	13 ans	Familiale Moyenne	T. = 16 %
155	YAG. Alain	9 ans	Familiale Grave	T. = 5 %
156	YAG. Patrick	8 ans	Familiale Moyenne	T. = 8 %
157	ZAB. J.-Michel	9 ans	Sporadique Moyenne	T. = 20 %
158	ZAC. René	7 ans	Sporadique Fruste	T. = 50 %

Hémophilie B.

159	BER. Michel	4 ans	Familiale Grave	T. = 3 % ; 17 % ; 3,5 %
160	BOU. J.-Pierre	20 ans	Familiale Fruste	T. = 63 % ; 40 %
161	BRI. Pascal	8 ans	Familiale Moyenne	T. = 79 %
162	CHA. Gaël	5 ans	Familiale Moyenne	T. = 16 %
163	DEG. J.-Marc	2 ans	Familiale Légère	T. = 44 %
164	DET. Claude	6 ans	Familiale Légère	T. = 37 % ; 44 %
165	DIE. Serge	10 ans	Sporadique Fruste	T. = 4 %
166	DOR. Didier	9 ans	Familiale Grave	T. = 0 % ; 5,5 % ; 6,5 %
167	FOL. Dominique	10 ans	Familiale Grave	T. = 0,2 % ; 7,5 % ; 29 %
168	FOU. Henri	46 ans	Sporadique Fruste	T. = 32 % ; 0,2 %
169	GIR. Christian	4 ans	Sporadique Légère	T. = 5 %
170	GUI. Philippe	6 ans	Sporadique Légère	T. = 58 % ; 0,1 % ; 5 %
171	JAQ. J.-Jacques	7 ans	Familiale Moyenne	T. = 7,5 %
172	LAR. René	4 ans	Sporadique Légère	T. = 68 %
173	MAR. Albert	21 ans	Familiale Moyenne	T. = 1 %
174	MES. François	22 ans	Familiale Grave	T. = 0,9 %
175	MES. Guy	8 ans	Familiale Légère	T. = 37 % ; 29 %
176	MOR. J.-Claude	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 34 % ; 19 %
177	MOR. Gérard	16 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,8 %
178	MOR. Alain	5 ans	Familiale Moyenne	T. = 11 %
179	MORV. Alexis	49 ans	Familiale Moyenne	T. = 8 % ; 53 %
180	PE. Alain	7 ans	Sporadique Légère	T. = 53 %
181	PER. Olivier	2 ans	Sporadique Légère	T. = 10 % ; 23 %
182	PER. Yves	12 ans	Familiale Légère	T. = 79 % ; 48 % ; 3 %
183	PERR. Patrice	11 ans	Sporadique Légère	T. = 73 %
184	PET. Yves	12 ans	Sporadique Grave	T. = 0,3 % ; 8 %
185	POC. J.-Pierre	9 ans	Familiale Grave	T. = 20 % ; 34 %
186	POC. Alain	1 an	Familiale Légère	T. = 48 %
187	POU. Pierre	9 ans	Familiale Grave	T. = 58 % ; 53 % ; 3,2 % ; 48 %
188	RAM. Pierre	32 ans	Familiale Fruste	T. = 40 %
189	RAM. Lucien	29 ans	Familiale Fruste	T. = 68 %
190	RAM. Gérard	14 ans	Familiale Fruste	T. = 79 %
191	REB. J.-Marie	21 ans	Familiale Fruste	T. = 25 %
192	REY. Georges	27 ans	Sporadique Grave	T. = 37 % ; 2,1 %
193	RIT. Michel	11 ans	Familiale Légère	T. = 93 %
194	RIT. Bertrand	9 ans	Familiale Légère	T. = 29 %
195	RIT. William	7 ans	Familiale Légère	T. = 86 %
196	SCH. J.-C.	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 16 % ; 1,9 %
197	SEI. Philippe	56 ans	Familiale Fruste	T. = 29 % ; 40 %
198	SER. Albert	27 ans	Familiale Fruste	T. = 44 %
199	SUC. Alain	6 ans	Sporadique Légère	T. = 53 %
200	TAI. Marcel	32 ans	Familiale Grave	T. = 0 %
201	TER. Bernard	5 ans	Sporadique Légère	T. = 48 % ; 29 % ; 1,5 % ; 2,2 % ; 0 %
202	TOS. Daniel	12 ans	Familiale Moyenne	T. = 0,1 % ; 0,5 %
203	TOS. Serge	9 ans	Familiale Moyenne	T. = 1,8 % ; 12 %
204	TRE. William	9 ans	Sporadique Grave	T. = 0,8 %

205	VES. Jean	21 ans	Familiale Moyenne	T. = 3 %
206	VIN. Gérard	5 ans	Familiale Légère	T. = 20 %
207	VIN. Philippe	3 ans	Familiale Fruste	T. = 36 %
208	WAG. Serge	11 ans	Sporadique Grave	T. = 4,5 %

Autres diathèses congénitales.

209	RAV. Pierre	26 ans	Angiohémophilie A. Sporadique fruste.	T. = 0,1 % ; 0,1 %
210	FON. Bernard	11 ans	Angiohémophilie A. Sporadique légère.	T. = 0,6 % ; 7,5 %
211	GOU. Manolo	5 ans	Angiohémophilie A. Sporadique fruste	T. = 58 %
212	POU. Joël	8 ans	Angiohémophilie B. Familiale fruste	T. = 25 % ; 68 %
213	BUA. J.-Michel	9 ans	Hémophilie C. Sporadique fruste	T. = 2,25 ; 37 ; 53 %
214	GIR. Patrick	3 ans	Hémophilie C. Sporadique fruste	T. = 9,5 % à 40 %
215	HEG. CHislaine	13 ans	Diathèse Hageman majeure familiale latente.	T. = de 0 % à 0,7 %
216	HEG. Eliette	9 ans	Diathèse Hageman mineure familiale latente.	T. = de 1,5 % à 27 %
217	SCH. Denise	18 ans	Diathèse Stuart	T. = 44 %
218	EYM. Danielle	10 ans	Hypoconvertinémie congénitale	T. = 100 %
219	PIC. Vincent	3 mois	Hypoconvertinémie congénitale	T. = 100 %
220	HIL. Christian	12 ans	Afibrénémie congénitale	T. = 103 %
221	MER. (Mme)	20 ans	Trombocytopénie congénitale	T. = 100 %
222	CIA. Josette	5 ans	Trombasthénie congénitale (diacyclothrombopathie)	T. = 100 %
223	MON. (enfants)	15 ans	Trombasthénie congénitale (diacyclothrombopathie)	T. = 103 %
224	FRA. (Mme)	25 ans	Trombasthénie congénitale (diacyclothrombopathie)	T. = 120 %

Anticoagulant circulant spontané.

— Antithromboplastinogènes.

225	CLO. Paul	61 ans	Au cours d'une polyarthrite chronique évolutive	T. = 19 %
226	GUG. Félix	70 ans	A la suite d'une injection médicamenteuse soufrée	T. = 29 %
227	LAF. Marie	52 ans	A la suite d'une plaie infect. d'un doigt	T. = 7,5 %

— Antithrombines du type de l'héparine.

228	FAV. Jean	40 ans	Héparinémie expérimentale chez un témoin	T. = 29 %
229	CHA. Marie-A.	34 ans	Au cours d'un lupus erythémateux disséminé	T. = 73 %
230	BEL. (Mme)	27 ans	Au cours d'un lupus erythémateux disséminé	T. = 103 %
231	SAU. François	65 ans	Au cours d'un Myélome	T. = 100 %

Traitement anticoagulant au long cours.

232	THO. Jean-Paul	36 ans	Antivitamine K de Synthèse chez un témoin	T. = de 107 à 8 %
233	HED. Mohamed	32 ans	Antivitamine K de Synthèse chez un témoin	T. = de 103 à 12 %
234	FAU. (Sœur)	50 ans	Accidents thrombophlébitiques récidivants	T. = de 86 à 0,2 %
235	VAL. (M.)	60 ans	Infractus du myocarde	T. = 29 % ; 48 %

Cirrhose alcoolique du foie.

			Prothrombine globale	Plaquettes		
236	ALL. Salah	54 ans	94 %			T. = 111 %
237	BLA. Louis	64 ans	65 %	200.000		T. = 27 %
238	BER. Camille	55 ans	68 %	140.000		T. = 63 %
239	BOU. Pierre	63 ans	50 %	152.000		T. = 79 %
240	BOUC. Roger	65 ans	82 %	210.000		T. = 79 %
241	BOUH. Tamsi	62 ans	62 %	219.000	décès	T. = 1 %
242	BOUT. Pierre	45 ans	37 %	100.000		T. = 86 %
243	CAR. Georges	74 ans	78 %	624.000		T. = 103 %
244	CARR. Joseph	59 ans	54 %	221.000		T. = 73 %
245	COM. Charles	61 ans	58 %	220.000		T. = 58 %
246	DAR. Eugène	64 ans	72 %	200.000		T. = 111 %
247	DES. Pierre	59 ans	60 %			T. = 63 %
248	DUR. J.-P.	56 ans	43 %			T. = 63 %
249	GRA. Jean	56 ans	40 %	160.000		T. = 25 %
250	LAC. Paul	66 ans	62 %	230.000	décès	T. = 1 %
251	LAM. Claudius	41 ans	94 %			T. = 111 %
252	PAS. Henri	62 ans	68 %	236.000		T. = 93 %
253	PAU. Jean	59 ans	68 %	200.000		T. = 120 %
254	PEJ. Aimé	62 ans	62 %	147.000	décès	T. = 1,5 %
255	PHI. Alphonse	44 ans	66 %	101.000		T. = 93 %
256	PRE. Georges	64 ans	51 %	142.000		T. = 93 %
257	SAL. Joseph	65 ans	78 %	267.000		T. = 73 %
258	SOU. Joseph	60 ans	62 %	120.000		T. = 100 %
259	VAL. Antoine	67 ans	73 %	424.000		T. = 58 %
260	VALL. Jean	65 ans	68 %	241.000	décès	T. = 17,5 %

Cardiopathies congénitales.

261	AVA. Jacques	12 ans	Communication inter-auriculaire	T. = 93 %
262	BAL. Pierre	23 ans	Rétrécissement de l'isthme aortique	T. = 48 %
263	BAR. Robert	9 ans	Communication interventriculaire	T. = 103 %
264	BIL	8 ans	Communication interventriculaire	T. = 115 %
265	BILL. Joséphine	47 ans	Communication interauriculaire	T. = 100 %
266	BIR. Solange	7 ans	Tétralogie de Fallot	T. = 107 %
267	BOM. Georges	7 ans	Tétralogie de Fallot	T. = 100 %
268	BON. Jean	9 ans	Communication interauriculaire	T. = 115 %
269	BON. Lydie	9 ans	Communication interventriculaire	T. = 107 %
270	BOU. André	10 ans	Communication interauriculaire	T. = 103 %
271	BRI. Jean	6 ans	Commun. interventric. + rétrécis. pulm.	T. = 107 %
272	CAM. José	15 ans	Communication interauriculaire	T. = 115 %
273	CAN. Anne-M.	17 ans	Rétrécissement de l'isthme de l'aorte	T. = 93 %
274	CHA. J.-C.	9 ans	Communication interauriculaire	T. = 111 %

275	CHE. Hasson	6 ans	Communication interventriculaire	T. = 103 %
276	CHEV. Daniëlle	14 ans	Communication interauriculaire + RM	T. = 79 %
277	CLO Reine	17 ans	Rétrécissement de l'artère pulmonaire	T. = 103 %
278	COL. Eliane	18 ans	Communication interauriculaire	T. = 100 %
279	COL. Raymond	24 ans	Communication interauriculaire	T. = 107 %
280	DEN. Martine	12 ans	Rétrécissement de l'Artère pulmonaire	T. = 100 %
281	DES. Guy	9 ans	Communication interauriculaire	T. = 68 %
282	DEV. Christian	17 ans	Communication interauriculaire	T. = 58 %
283	DUC. Régis	11 ans	Communication interventriculaire	T. = 107 %
284	DUF. Aimée	10 ans	Trilogie de Fallot	T. = 107 %
285	DUI. Michèle	8 ans	Communication interventriculaire	T. = 103 %
286	DUN. Michel	30 ans	Trilogie de Fallot	T. = 86 %
287	DUR. Michel	12 ans	Commun. interaur. + Ostium primum	T. = 4 %
288	FLA. J.-Paul	20 ans	Rétrécissement de l'isthme de l'aorte	T. = 23 %
289	FLO. Yvonne	16 ans	Communication interauriculaire	T. = 86 %
290	FOU. Christiane	10 ans	Commun. interauric. + Ostium primum	T. = 100 %
291	FUS. François	6 ans	Communication interventriculaire	T. = 115 %
292	GAR. Annie	12 ans	Communication interauriculaire + RP	T. = 103 %
293	GIA. Robert	5 ans	Communication interventriculaire	T. = 107 %
294	GOY. Evelynne	7 ans	Communication interventriculaire	T. = 100 %
295	JAN. René	23 ans	Communication interventriculaire	T. = 103 %
296	JIR. Janine	31 ans	Rétrécissement de l'isthme de l'aorte + IM	T. = 53 %
297	LOC. Janine	9 ans	Communication interauriculaire	T. = 100 %
298	MAM. Robert	48 ans	Communication interauriculaire	T. = 115 %
299	MAR. Alain	10 ans	Communication interventriculaire	T. = 115 %
300	MIR. Stéphane	38 ans	Communication interventriculaire	T. = 111 %
301	Mon. Gabriel	14 ans	Communication interventriculaire	T. = 115 %
302	MON. Marc	17 ans	Communication interauriculaire	T. = 103 %
303	MUG. Simone	13 ans	Communication interauriculaire + RP	T. = 111 %
304	NEC. Gilbert	10 ans	Communication interauriculaire + RP	T. = 103 %
305	PAI. Alain	13 ans	Commun. interauricul. + com. interventr.	T. = 93 %
306	PEH. Josette	17 ans	Communication interauriculaire	T. = 63 %
307	PER. Patricia	5 ans	Communication interventriculaire	T. = 115 %
308	PIQ. Louise	25 ans	Communication interauriculaire + RP	T. = 107 %
309	RAV. Christian	5 ans	Trilogie de Fallot	T. = 100 %
310	SCH. Gérard	8 ans	Communication interventriculaire	T. = 69 %
311	SUD. Gilbert	7 ans	Communication interventriculaire	T. = 111 %
312	THI. Jean	18 ans	Communication interauriculaire + RP	T. = 107 %
313	TOU. Geneviève	8 ans	Communication interventriculaire	T. = 120 %
314	VAI. Auguste	21 ans	Rétrécissement de l'isthme de l'aorte	T. = 93 %
315	VER. Marthe	25 ans	Communic. interauric. + ostium sec.	T. = 107 %

Polyglobulies et hémopathies diverses.

316	BOU. Stéphane	59 ans	Polyglobulie	654.000 plaquettes	T. = 103 %
317	CUI. (M.)	18 ans	Polyglobulie	320.000 plaquettes	T. = 79 %
318	DOR. (Mme)	32 ans	Polyglobulie	750.000 plaquettes	T. = 79 %
319	FRE. (M.)	55 ans	Polyglobulie	550.000 plaquettes	T. = 111 %
320	LAM. (M.)	52 ans	Polyglobulie	480.000 plaquettes	T. = 100 %
321	MIT. Joseph	67 ans	Polyglobulie	270.000 plaquettes	T. = 29 %
322	PIC. (Mlle)	34 ans	Polyglobulie	1.050.000 plaquette	T. = 79 %
323	PON. (Mme)	50 ans	Polyglobulie	280.000 plaquettes	T. = 73 %
324	SAB. (M.)	42 ans	Polyglobulie	58.000 plaquettes	T. = 79 %
325	FAB. (Mme)	45 ans	Myélose aleucém.	1.395.000 plaquettes	T. = 37 %
326	BOI. Gérard	13 ans	Leucémie myéloïde	2.140.000 plaquettes	T. = 103 %
327	MAS. Colette	10 ans	Leucémie myéloïde	2.200.000 plaquettes	T. = 103 %

CONCLUSIONS

I. — La thromboplastine a été définie par HOWELL comme l'activité capable de transformer la prothrombine en thrombine en présence de calcium. Longtemps seule fut reconnue l'existence d'une thromboplastine extrinsèque tissulaire. Pressentie par plusieurs auteurs, la thromboplastine intrinsèque à pris droit de cité en 1952 quand BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE ont montré sa formation dans le sang à partir de plusieurs facteurs plaquettaires et plasmatiques. On peut admettre actuellement qu'il existe au moins 7 facteurs de la génération de la thromboplastine : le facteur III plaquettaire et 6 facteurs plasmatiques, les facteurs antihémophiliques A, B et C, le facteur HAGEMAN, le facteur STUART et la proaccéléline.

II. — **De nombreuses techniques** ont été proposées pour étudier cette génération de la thromboplastine. Les premières techniques sont toutes inspirées de BIGGS et DOUGLAS et consistent à rassembler dans un mélange d'incubation une suspension plaquettaire, un plasma aluminé ou sulfaté et un sérum. Des techniques plus récentes proposent de remplacer la suspension de plaquettes par la céphaline, ce qui simplifie et standardise le test. Enfin, des adaptations des tests spécifiques plasmatique ou sérique ont permis à plusieurs auteurs de proposer des méthodes de dosage de facteurs antihémophiliques.

III. — Nous avons étudié le **test global-céphaline** chez 300 témoins et nous avons pu définir l'aire de dispersion des valeurs normales, leur moyenne et leur médiane. Ces normes nous ont permis d'affirmer le caractère pathologique de la génération de la thromboplastine dans 158 cas d'hémophilie A, dans 50 cas d'hémophilie B, dans 2 cas d'hémophilie C, dans 2 cas de diathèse HAGEMAN, dans 4 cas d'angiohémophilie et dans 1 cas de diathèse STUART, alors que le test était normal dans 2 cas d'hypoconvertinémie, 1 cas d'afibrinémie, 1 cas de thrombopénie et 3 cas de thrombasthénie. En dehors du cadre des diathèses hémorragiques congénitales, nous avons trouvé le test global perturbé dans certains cas de diathèse acquise par anticoagulant spontané, de traitement par antivitamines K, de cirrhose du foie.

IV. — Une courbe de dilution, tracée à partir des résultats trouvés chez 36 plasma témoins, nous a permis de traduire les temps trouvés en **taux de thromboplastine formée**, de codifier la formation de la thromboplastine formée chez nos 300 témoins, et de préciser les abaissements des taux de thromboplastine dans les cas pathologiques.

V. — **Le test plasmatique** n'a été perturbé que dans l'hémophilie A, l'angiohémophilie A et quelques cas de diathèse par anticoagulant spontané ; on sait aussi qu'il est perturbé dans l'hypoaccélélinémie ou diathèse d'OWREN.

VI. — **Le test sérique** peut être perturbé dans un plus grand nombre d'affections : nous l'avons trouvé anormal dans l'hémophilie B, dans l'angiohémophilie B, dans 1 cas de diathèse HAGEMAN, dans 1 cas de diathèse STUART, dans les cirrhoses et les traitements par les antivitaminés K où l'on trouve un déficit complexe de facteur B et de facteur STUART.

VII. — Des mélanges réalisés entre le malade et le témoin par substitution partielle ou totale du plasma sulfaté ou du sérum du témoin à ceux du malade permettent d'apprécier **l'effet correcteur du témoin in vitro**, et de constater que le plasma sulfaté contient le facteur A, le facteur C, le facteur HAGEMAN et la proaccéléline, alors que le sérum contient le facteur B, le facteur C, le facteur HAGEMAN et le facteur STUART. Des mélanges entre différentes diathèses permettent d'enregistrer des effets correcteurs réciproques. **Le sérum sulfaté témoin**, ajouté aux réactifs du test de BIGGS global d'un malade, ne peut corriger que l'hémophilie C et la diathèse HAGEMAN. A l'inverse, le sérum sulfaté d'un malade peut exercer un effet anticoagulant sur le test global d'un témoin. Enfin, **le test de BIGGS substrat** peut mettre en évidence un effet anticoagulant dans le sang du malade.

VIII. — Le test global-céphaline peut aussi permettre d'apprécier **l'effet correcteur en vivo des transfusions** de sang ou de plasma dans l'hémophilie A (21 cas étudiés) dans l'hémophilie B (5 cas) dans la diathèse HAGEMAN (2 cas) et la diathèse STUART (1 cas).

IX. — **Le test global-plaquettes** se révèle plus délicat à réaliser et n'offre d'avantage sur le test global-céphaline que de pouvoir détecter certains troubles fonctionnels des plaquettes dans les thrombopénies et les hyperthrombocytoses ; il n'est cependant pas modifié dans la thrombasthénie du GLAUZMANN.

X. — **Le Screening-test** de PITNEY et DACIE est moins fidèle et sensible que le classique test global-céphaline ; il n'aide pas au diagnostic de spécificité d'une diathèse hémorragique et présente donc beaucoup moins d'intérêt que les tests précédents.

XI. — Le test de génération de thromboplastine est donc précieux dans **la détection et le diagnostic spécifique des diathèses hémorragiques congénitales** : il permet de distinguer formellement l'hémophilie A de l'hémophilie B, il en distingue aussi l'hémophilie C et la diathèse HAGEMAN, mais il ne permet pas de différencier ces 2 diathèses ; enfin, quand un temps de QUICK est allongé, il permet de distinguer la diathèse STUART de l'hypo-

convertinémie ; il a moins d'intérêt dans les diathèses plaquettaires. Ce test est plus décevant dans la recherche des conductrices d'hémophilie et des sujets hétérozygotes dans certaines diathèses.

L'expression quantitative, en taux de thromboplastine formée peut aider au **pronostic** d'une hémophilie, les taux les plus bas annonçant le plus souvent les formes les plus graves. La correction de ce taux peut être étudiée in vitro pour le dépistage des anticoagulants circulants chez l'hémophile, et in vivo pour le contrôle des transfusions sanguines dans l'hémophilie.

Le test de génération de thromboplastine a moins d'intérêt dans **les états hémorragiques acquis**. La présence d'un anticoagulant circulant risque plutôt de le rendre ininterprétable ; les médications anticoagulantes du type des antivitamines K ne le perturbent qu'au delà du 10^e jour ; dans les cirrhoses du foie, il n'est perturbé que dans 1/3 des cas et revêtirait alors une valeur pronostique plutôt fâcheuse.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 4 Juin 1962

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKENBACH W., KLESPER R. et coll. — Eine empfindliche Methode zur Messung der Thrombozytenfaktor III-Aktivität im Thromboplastingeneration-Test. *Klin. Wschr.*, 1958, 36, 12 : 585-586.
- ALAGILLE D., HEIM de BALZAC R., GUERY J., PASSELECQ J., BLONDEAU P. et DUBOST (Ch.). — Les thrombopathies associées aux cardiopathies congénitales. *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.* 1958, 3, 4, 323.
- ALAGILLE D. et PROU-WARTELLE O. — Etude des conductrices d'hémophilie. *Le Sang*, 1960, 31, 797.
- ALEXANDER B., KLIMAN A., COMMAN R., SCHOLTZ E., FRANCESCO A. de. — New « hemophiloid » defects : some clinico-laboratory and experimental abnormalities in thromboplastin (TPL) generation. *Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome)* 1958, 3, 709.
- AUSTONI M. — Poliglobulia vera ad inizio trombocitemico e con quadro emorragico similemofilico. *Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome)* 1958), 2 : 2, 947.
- BACHMANN F. — Vaskuläre Hämophilie und Thrombopathie « von Willebrand-Jürgens ». *Schweiz. med. Wschr.* 1959, 89, 1036.
- BACHMANN F., DUCKERT F., FLUCKIGER. — Ueber einen neuartigen kongenitalen Gerinnungsdefekt (Mangel in Stuart-Faktor). *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 1957, 1, 87-92.
- BACHMANN F., DUCKERT P. et KOLLER F. — Differentiation of the Factor VII Complex. *Thromb. et Diath. Haemor.*, 1957, 1, 169.
- BACHMANN F., DUCKERT F., KOLLER F. — The Stuart-Prower factor assay and its clinical significance. *Thromb. diath. Haemorrh.* 1958, 2, 24.
- BACHMANN F., FISCH U., DUCKERT F. — The thromboplastin generation test in PTA-deficiency. *Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem.* 1958, 2 : 2, 922.
- BAKER H., ADDENS G. J., GEERLING J. — Thromboplastin Formation with a Blood Platelet Suspension and with a « Platelet Substitute ». *Ned. T. Geneesk.* 1955, 99, 3688.
- BELL W. N. et ALTON H. G. — A Brain Extract as a Substitute for Platelet Suspensions in the Thromboplastin Generation Test. *Nature*, 1954, 174, 880.
- BELL W. N. et ALTON H. G. — The Effect of Antibiotics on Thromboplastin Generation. *J. clin. Pathol.* 1955, 8, 173.
- BELL W. N. et ALTON H. G. — The in vivo and in vitro effect of various antibiotics on thromboplastin generation. *Thromb. Embol. Bâle*, 1954, 505.
- BERGSAGEL D. E. — The Role of Calcium in the Activation of the Christmas Factor. *Brit. J. Haematol.* 1955, 1, 199.

- BERGSAGEL D.E. — Viscous Metamorphosis of Platelets : Morphological Platelets Changes Induced by an Intermediate Product of Blood Thromboplastin Formation. *British Journal of Haematology* 1956, 2, 2, 130-139.
- BERGSAGEL D. E., HOUGIE C. — Intermediate Stages in the Formation of Blood Thromboplastin. *British Journal of Haem.* 1956, 2, 2, 113-130.
- BESAND R. — Les anticoagulants spontanés au cours du lupus érythémateux. Leur rôle dans les complications hémorragiques. Thèse Lyon 1960. Imp. Gén. Lyon. éd.
- BIANCO S., CROLLE G. — Sur la valeur diagnostique du test de génération de la thromboplastine dans l'hémophilie. *Observations cliniques. Presse Médicale* 1957, 65, 46, 1075.
- BIDWELL E. — The purification of Bovine antihæmophilic globulin. *Brit. Journ. Haemat.* 1955, 1, 35.
- BIGGS R. — Plasma thromboplastin. *Nature*, 1952, 170, 280.
- BIGGS R. — The inhibitory effect of hæmophilic plasma. *Brit. J. Haemat.* 1958, 4, 192.
- BIGGS R. — The treatment of hemophilic patients with animal antihæmophilic globulin. *Proc. 7 th Cong. europ. Soc. Haem. (London) 1959, 1 : 181, 124-129. Acta Haem.* 1960, 24 : 124-129.
- BIGGS R., BIDWELL E. — A Method for the Study of Antihæmophilic Globulin Inhibitors with reference to Six Cases. *Brit. J. Haemat.* 1959, 5, 379.
- BIGGS R., BIDWELL E., MACFARLANE R.G. — The mode of action and aetiology of antihæmophilic globulin inhibitors. *Le Sang*, 1959, 30, 340.
- BIGGS R., DOUGLAS A. S. — The Thromboplastin generation test. *Journ. Clin. Path.*, 1953, 6, 23.
- BIGGS R., DOUGLAS A. S. et MACFARLANE R. G. — The action of thromboplastic substances. *Journ. Physiol.* 1953, 122, 554.
- BIGGS R., DOUGLAS A. S. et MACFARLANE. — The formation of thromboplastine in human blood. *Journ. Physiol.* 1953, 119, 89.
- BIGGS R., DOUGLAS A. S., MACFARLANE R.G. — The initial stages of blood coagulation. *J. Physiol.* 1953, 122, 538.
- BIGGS R., DOUGLAS A. S., MACFARLANE R. G., DACIE J. V., PITNEY W. R., MERSKEY C., O'BRIEN J. R. — Christmas disease, a condition previously mistaken for hæmophilia. *Brit. Med. Journ.*, 1952, 2, 1378.
- BIGGS R., EVELING J. et RICHARDS G. — The assay of antihæmophilic globulin activity. *Brit. Journ. Hemat.*, 1955 1, 20.
- BIGGS R., MACFARLANE R. G. — Diagnostic des états hémophiloïdes. *Acta Hemat.* 1958, 20, 118-124.
- BIGGS R. and MACFARLANE R. G. — Haemophilia and related conditions : a survey of 187 cases. *Brit. J. Haemat.*, 1958, 6, 1, 1.
- BIGGS R. et MACFARLANE R. G. — Human blood coagulation and its disorders, 1 vol. Oxford, 1957, Blackwell Scientific Publications.
- BIGGS R., RICHARDS E., RICHARDS G. — The assay of antihæmophilic globulin. *Brit. J. Haemat.* 1954, 2, 34.

- BOLTON F. G., CLARKE J. E. — A Method of Assaying Christmas Factor its Application to the Study of Christmas Disease (Factor IX Deficiency). *Brit. J. Haemat.* 1959, 5, 396.
- BONNIN J. A., CHENEY K. — The PTF test : an improved method for the estimation of platelet thromboplastic function. *Brit. J. Haemat.* 1961, 7, 4, 512-522.
- BONG HAK HYUN, DAWSON E. A., BUTCHER J. — Studies on soybean phosphatide (Inosithin) as a platelet substitute. Stability and effective concentrations in the thromboplastin generation test. *Am. J. clin. Pathol.* 1960, 33, 3, 209-213.
- BORCHGREVINK C. F., EGEBERG O., POOL J., SKULASONT. — A study of a case of congenital hypoprothrombinaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1959, 5, 3, 294.
- BOUNAMEAUX Y. — Dosage du facteur VIII en un temps. *Acta Haemat.* 1937, 17, 355.
- BOUNAMEAUX Y. — Recherches sur le mécanisme de la formation de la thromboplastine sanguine. *Acta haemat. (Basel)* 1957, 17, 65.
- BOYLES P. W. — Particle size as a factor in thromboplastin formation. *Blood*, 1959, 14, 9, 1063-1067.
- BOYLES P. W., JONES R., NICHOL E. S. — Effect of Phospholipids Upon the Coagulation Defects in Patients on Long-Term Dicumarol Therapy. *Blood* 1959, 14, 781.
- BRETTE R., FAVRE-GILLY J., TISSOT A., MULLER J. et THOUVEREZ J. P. — L'exploration de l'hémostase dans la cirrhose alcoolique. *Rev. Int. d'Hépat.*, 1961, 11, 437.
- BRINKOUS M. et GRAHAM J. B. — Haemophilia and Hemophiloïde States. *Blood*, 1954, 9, 255.
- BRINKHOUS M., PENICK G., LANGDELL R., WAGNER H. et GRAHAM J. — Physiologic basis of transfusion therapy in Hemophilia. *A.M.A. Arch. of Path.* 1956, 61, 6.
- BURGENSIS-DESGAULTIERES H. — L'Hémophilie B. (à propos de 50 observations). Thèse Lyon 1962.
- BURSTEIN M. — Précipitation du facteur pro-thromboplastique d'origine plaquettaire après dialyse du plasma contre de l'eau distillée. *Proceed. VII th Int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome)* 1958, 2 : 1, 767.
- BURSTEIN M., SOULIER J. P. — Sur la préparation d'un plasma exempt du facteur thromboplastique d'origine plaquettaire. *Rev. Hématol.* 1957, 12, 3, 341-350.
- CAEN J., BEAUMONT J. et BERNARD J. — Déficit en facteur Stuart. Etude biologique. *Rev. franç. Et. Clin. et Biol.*, 1958, 3, 161.
- CAEN J., BERNARD J. — Déficit en facteur Hageman. *Rev. Haemat.* 1958, 13, 154.
- CAEN J., BERNARD J. — Les facteurs thromboplastiques plaquettaires. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.* 1957, 2, 1038.
- CAEN J., BERNARD J. — Syndrome hémorragique dû au défaut du facteur pro-thromboplastique de Rosenthal : PTA. *Le Sang.* 1956, 27, 249.

- COLETTA A. — Contribution à l'étude des déficits dans la formation de la thromboplastine ; description d'un cas de déficit en PTA. *La Pediatrica*, 1957, 65, 3, 387-396.
- CONNOR W. E. and CARTER J. R. — Plastin Generation Test. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.* 1958, 97, 38-43.
- CONNOR W. E., WARNER E. D., CARTER J. R. — A labile serum factor clotting defect its demonstration by the thromboplastin generation test and its clinical significance. *J. Clin. Invest.* 1961, 40, 1, 13-22.
- COOPERBERG A.A. et TEITELBAUM J.O. — The concentration of antihæmophilic globulin related to age. *Brit. Journ. Haemat.* 1960, 6, 281.
- CORNU P. — Diathèse hémorragique constitutionnelle avec allongement du temps de saignement et déficit en facteur VIII ; étude de 9 cas personnels. Thèse, Paris 1959.
- CORNU P. et LARRIEU. — Mesure de l'activité antihémophilique A. *A. Path. Biol.*, 1959, 7, 2595.
- CORNU P., LARRIEU M. J., CAEN J. et JEAN BERNARD. — Maladie de Willebrand. Etude clinique, génétique et biologique (à propos de 22 observations). *Nouv. Rev. Franç. d'Hémat.* 1, 2, 1961.
- CREVELD van S., NAGEL C., NIJENHUIS J. H., MIRANDA S. I., TJON SIEN KIE. Thromboplastin formation in the blood of the Newborn. *Neo Natal Studies* 1954, III, 3.
- CROIZAT P., FAVRE-GLLY J. — Deux nouveaux cas de déficit en facteur Hageman. Rapport au Congrès d'hématol. de Vienne, 1961.
- CROIZAT P., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J. P. — Hémostase et Coagulation. Les techniques usuelles. 1962. Editions de la Tourelle éd., in collection technique de bases.
- CROIZAT P., REVOL L. et FAVRE-GILLY J. — Hématologie clinique, tome III, Camugli édit., Lyon.
- DACIE J. V., PITNEY W. R., HARDISTY R. M., WOLF P. — Symposium on the Laboratory Aspects of Blood Coagulation. *Proc. roy. Soc. Med.* 1956, 49, 185.
- DAVIDSON E., TOMLIN S. — Observations on thromboplastin generation using platelet suspensions prepared by a simplified method. *Thromb. Diath. Haemorr.* 1960, 5, 1, 74-86.
- DAWSON. — Détection d'un anticoagulant circulant actif contre la thromboplastinoformation dans le sang. *J. Clin. Pathol.* 1957, 10, 4, 346-347.
- DESMET V., VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J. — Propriétés coagulantes d'hémolysats érythrocytaires. *Thromb. Diath. haem.* 1957, 1, 3/4, 459-470.
- DEUTSCH E. — Beitrag zur intravenösen Anwendung von Marcoumar. *Wien Klin. Wochenschr.* 1956, 68-553.
- DEUTSCH E. — Blutungsübel. *Wien. Med. Woch.* 1961, 4, 69.
- DEUTSCH E. — Differentiation of certain platelet factors in relation to blood coagulation. In *Revue Haemat.*, 1954, 9.
- DEUTSCH E., JOHNSON S. A. et SEEGER W. H. — Differentiation of certain platelet factors related to blood coagulation. *Circulation*, 1955, 3, 1.

- DIDISHEIM P., LEWIS J. H. — Congenital Disorders of the Mechanisme for coagulation of Blood. *Pediatrics* 1958, 22, 3, 478-493.
- DOUGLAS A. S. — (An atypical circulating thromboplastin inhibitor). *Brit. J. Haematol.* 1958, 4, 3, 302-312.
- DOUGLAS A. S. — Antihemophilic Globulin Assay Following Plasma Infusions in Hemophilia. *J. Lab. clin. Med.* 1958, 51, 850.
- DUCKERT F. — The prephase accelerator. Present status. *Thromb. Diath. Haem.* 1961, 6, 2/3, 254-260.
- DUCKERT F., FLUCKIGER P., ISENSCHMID H., MATTER M., VOGEL-MENG J., KOLLER F. — A Modification of the Thromboplastin Generation Test. *Acta haemat.* 1954, 12, 197.
- DUCKERT F., FLUCKIGER P. et KOLLER F. — Le rôle du facteur X dans la formation de la thromboplastine sanguine. *Rev. Haemat.* 1954, 9.
- DUCKERT F., FLUCKIGER P., MATTER M. et KOLLER F. — Clotting factor X. Physiological and physico-chemical properties. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1955, 90, 1.
- DUCKERT F., MATTER M. und FLUCKIGER P. — Untersuchungen mit einer Modifikation des Thromboplastin-Generation-Tests. 4^e Congr. Europ. Hämatol. Ges. Amsterdam, 1953.
- DUCOS J., BIERME R. — Diagnostic d'un trouble de la thromboplastino-formation. *Toulouse Méd.* 1957, 58, 7, 1, 621-632.
- DUCOS J. et BIERME R. — Etude de la conservation des facteurs antihémophiliques A et B dans le plasma lyophilisé. *Rev. Franç. étude clin. et biol.* 1959, 4, 1057.
- EGLI H., KLESPIER R. — Untersuchungen über den Thrombokinese-Bildungs-test, ein Beitrag zur Methodik und zur Reaktions-kinetik der Thrombokinese-Bildung. *Thromb. Diath. haem.* 1958, 2, 39.
- ENGELBERG H. — Effect of Sulfated mucopolysaccharides and of endogenous plasma heparin (s) on thromboplastin generation. 15th Ann. Meet, Am. Soc. Atheros. Miami 1961, oct. in/*Circul.* 1961, 24, 4, 11, 1091.
- EVANS D.M.D. — Haemorrhagic diathesis due to a circulating anticoagulant investigated by the thromboplastin generation test. *Journ. Clin. path.* 1955, 8, 168.
- EYGONNET J.-P. — Les anticoagulants circulants dans la maladie de Kahler. Thèse Lyon 1960. Imp. Gén. Lyon, édit.
- FACCHINI G., TUCCI G., LODI A., LENZI G., LENZI E. — La prova di generazione della tromboplastina nelle trombosi e nelle condizioni trombofiliche. *Bul. della Sci. Mediche. Bologna CXXXI*, 1959.
- FAVRE-GILLY J. — Les états hémorragiques et la notion de fibrinopénie. 1948. Vigot éd., Paris.
- FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.-P. — Les inhibiteurs de la première phase de la coagulation en dehors de l'hémophilie. *Le sang*, 1959, 30, 351.
- FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.-P. et CREYSSEL R. — Essais d'isolement de certains anticoagulants spontanés par fractionnement des protéines plasmatiques. 7^e Cong. Soc. Int. de Transf. Sang. (Rome) 1958. N° 222.

- FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.-P. et TEILLARD J. — Les diathèses hémorragiques par anticoagulant du type antithrombine. 1958. Doin édit., Paris.
- FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.-P. et Mme TOURNIAIRE-LAMICQ. — Les pseudo hémophilies par anticoagulant du type antithromboplastine et antithrombopastinogène. 1957. Camugli édit., Lyon.
- FIRKIN B. G. — The démonstration of the carrier state in christmas disease. Med. J. Australia, 1958, 45, 557.
- FISCH U. — Ueber einen neuen Accelerator der Blutthrombokinasebildung. Thromb. Diath. haem. 1958, 22, 1/2, 60-92.
- FISCH U., DUCKERT F. — Some aspects of Kinetics of the First Stage of Blood thromboplastin Formation. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 1959, 3, 1, 98-108.
- GALLICK H., HYNDMAN U. A., and McCALL K. B. — The preparation of thromboplastin antecedent (PTA) and its assay with purified clotting components. Rap. of Div. of Lab., Michigan 1958, 404.
- GARRET J. V., KLEIN E. — Differentiation of antiheparin and thromboplastin generating factors in human platelets. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1957, 96, 3, 823-825.
- GASTON L. W., DE ORSAY H. — The role of activation product in the thromboplastin generation test. J. Clin. Invest. 1961, 40, 6, 1041-1042.
- GILLY R. et GERMAIN D. — La leucémie myéloïde chez l'enfant, particularités cliniques et biologiques. Pédiatrie. 1958, 13, 6, 699.
- GOLDSTEIN R., ALEXANDER B. — Coagulation Factors Concerned with Thromboplastin Generation. Fed. Proc. 1955, 14, 219.
- GOLLUB S. — Thromboplastin generation : an analysis with enzyme thromboplastinase. Federation Proceedings 1956, 15, 1, 251.
- GOLLUB S., BOLTON H., HESSERT E. — Acquired hemophilia B. Report of case with diagnostic laboratory findings. J.A.M.A. 1959, 171, 10, 1333-1336.
- GORMSEN J. — Heparin resistance, thromboplastin generation on glass activation. Thromb. Diath. Haem. 1961, 6, 1, 144-156.
- GOUDEMANT M., HUTIN A. — Maladie hémorragique acquise par anticoagulant circulant inhibant la thromboplastino-formation. Le Sang, 1959, 30, 4, 395-405.
- GOUDEMANT M., HUTIN A. et LEDUC J. C. — Etude des fonctions hépatiques au cours des cirrhoses éthyliques. Le Sang. 1960, 31, 723.
- GRAULLE A. — Troubles de l'hémostase au cours des cardiopathies congénitales. Thèse Toulouse 1959, Impr. Rég. éd.
- GREIG H.B.W., TATTERSALL J.C. — Evidence for the Existence of a Third Serum Clotting Factor. Brit. J. Haematol. 1956, 2, 421.
- GUGLER E. — Angiohämophilie. Leçon inaugurale, 1960. Swale éd., Bâle.
- HALL G.H. — The coagulant Action of Russell Viper Venom Investigated by the T.G.T. Journ. of clinical Pathology, 1956 august, 9, 237.
- HARDISTY R.M. — The reaction of blood coagulation factors with brain extracts. Brit. J. Haemat. 1955, 1, 323.

- HENI F. et KRAUSS. — Angeborener factor V mangel. Klin. W. schr. 1954, 32, 633.
- HERMANŠKY F., PUDLAK P., MLEJNKOVÁ H. — Vzácnější případy krvácivých stavů ze skupiny ř. zv. Hypothromboplastinémie. Časopis Lékárů Českých 1956, 7, 182, 95.
- HICKS N.D., BONIN J.A. — The behaviour of coagulation factors during anti-coagulant therapy with special reference to the one-stage test as an index therapy. Brit. J. Haemat. 1959, 5, 194-202.
- HICKS N.D., PITNEY W.R. — A rapid screening test for disorders of thromboplastin generation. Brit. J. Haematol. 1957, 3, 2, 227-237.
- HJORT P., RAPAPORT S.I. et OWREN P.A. — Evidence that platelet accelerator (platelet factor I) is adsorbed pro accelerin. Blood, 1955, 10, 11.
- HORDER M.H. — Kongenitaler, familiärer Faktor VII-Mangel mit zusätzlichen Defekt in der Thromboplastinbildung. Acta Haematol. 1958, 10, 1, 30-39.
- HORDER M.H., SOKAL G. — Der Einfluss der Faktor V auf die Plasma-thromboplastinbildung. Acta haematol. 1955, 14, 294-302.
- HOROWITZ H.I., SPAET T.H. — Generation of coagulation product I and its interaction with platelets and phospholipids. J. applied physiol. 1961, 16, 1, 112-114.
- HOUGIE C. — Pathogenesis of haemophilia : A critical analysis of the evidence for the Bridge Anticoagulant. Brit. J. Haemat., 1959, 5, 177.
- HOUGIE C. — The role of factor V in the formation of blood thromboplastin. J. Lab. Clin. Med. 1957, 50, 1, 61-68.
- HOUGIE C., BARROW E.M. et GRAHAM J.B. — The Stuart factor : A hitherto unrecognized blood coagulation factor. 6 th. Congress of the Int. Soc. of Blood Transf. 1956.
- HUNTER R.B., WALKER W. — The control of anticoagulant therapy in Myocardial infarction. British Medical Journal 1954, 24, 197 H.
- HUNTER R.B. and WALKER W. — The effect of Coumarin anticoagulant drugs on blood thromboplastin generation. Conf. intern. sur les thromboses et embolies, Bâle, 1954.
- IKKALA E. — Haemophilia in Finland. Helsinki, 1960.
- IMPERATO C., DETTORI A.G. — Ipofibrinogenemia congenita con fibristeria. Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, 4, 380-399.
- ISRAELS L.G., FOERSTER J., ZIPURSKY A. — A naturally occurring inhibitor of the first stage of blood coagulation. Brit. J. Haematol. 1960, 6, 3, 275-280.
- IZARN P., PALEIRAC G. et MOUGNIOT G. — Le traitement des hémorragies des hémophiles par le plasma lyophilisé. Son contrôle par le test de génération de la thromboplastine. III^e Cong. Nat. de Transf. Sang., 45.
- JIM R.T.S., GOLDFEIN Sam. — Hageman trait. (Hageman Factor Deficiency). American. Journ. of Medicine, 1957, 23, 824-831.
- JOSEPHSON A.M., LISKER R. — Démonstration of a circulating anticoagulant in plasma thromboplastin antecedent deficiency. J. Clin. Invest. 1958, 37, 2, 148-152.

- JURGENS J. — Congenital factor VII (SPCA) deficiency as cause of a hemophiloid hemorrhagic diathesis. *Acta Haematologica* 1956, 16, 3.
- JURGENS R., HIEPLER E. — Zur Methode des Thromboplastin-Generations-Tests an Thrombozyten bei erblicher Thrombopathie. *Med. Klin.* 1958, 20, 895.
- KINGSLEY C.S. — Familial factor V deficiency. *Rvat. Journ. Med.* 1954, 23, 323.
- KLEIN E., FIORENTINO R. — Effects of varying concentrations of platelets and their lyophilized derivatives on generation of thromboplastin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957, 94, 2, 357-359.
- KOLLER F. — Le Facteur X. *Rev. Hémat.*, 1955, 10, 2.
- LANGDELL R.P., WAGNER R.H., BRINKHOUS K.M. — Antihemophilic factor (A.H.F.) Jewels following transfusions of blood, plasma and plasma fractions. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1955, 88, 212.
- LARRIERU M.J. — La thromboplastino-formation. *Revue générale. Rev. franc. ét. clin. biol.* 1957, 2, 6, 595-635.
- LARRIERU M.J. — Les inhibiteurs pathologiques du 1^{er} stade de la coagulation ; principales techniques d'études. *Sang*, 1959, 30, 298.
- LARRIERU M.J., CAEN J., BERNARD J. — Inhibiteurs de la coagulation d'origine plaquettaire. Etude « in vivo » et « in vitro ». *Rev. hématol.* 1955, 10, 4.
- LARRIERU M.J., CAEN J., GRENET P., CAYLA, BERNARD J. — Hypoaccélélinémie congénitale (parahémophilie d'Owrem). *Sang*. 1956, 27, 117.
- LARRIERU M.J., SOULIER J.P., CULOT Y. — Déficit en facteur Hageman. *Sang*, 1957, 28, 152.
- LARRIERU M.J., WEILLAND C. — Utilisation de la céphaline dans les tests de coagulation. *Rev. Hématol.* 1957, 12, 2, 199-211.
- LEWIS J.H., FERGUSON J.H. — Hypoaccelerinemia. *Blood*, 1955, 10, 4.
- LOELIGER A. et HENSEN A. — Coagulation Studies in a case of Hageman trait. *Thromb. diath. haem.*, 1960, 5, 187.
- McEIFRESH A.E., SHARPSTEEN R., AKABANE T. — The generation of thromboplastin and levels of plasma thromboplastin component in the blood of infants. *Pediatrics*, 1956, 17, 6, 870-876.
- MACFARLANE R.G. et BIGGS R. — The diagnosis and treatment of haemophilia and its related conditions. 1^{er} vol., Londres, 1955, Her Majesty's Stationery Office, éd.
- MACFARLANE R.G. et BIGGS R. — Thromboplastin generation with particular reference to haemophilia. *Sang*, 1955, 26, 181.
- MACFARLANE R.G., BIGGS R. et BIDWELL E. — Bovine antihemophilie globulin in the treatment of haemophilia. *Lancet*, 1954, 266, 1316.
- MAC MILLAN R.L., RITTER H. — A modification of the thromboplastin generation test. *Am. J. Med. Sci.* 1958, 235, 4, 437-442.
- MARCACCI M. — Inibizione della fase tromboplastinica della coagulazione da parte dell'eparina. *La Sintesi* 1957, 1, 2, 106-111.
- MARCACCI M., JORIO S. — Il test per la formazione della tromboplastina di Biggs e Douglas. Un estratto di cervello come sostitutivo della suspensions piastrinica. *Il progresso Medico* 1955, XI, 21, XI, 650-652.

MARACCI M., JORIO F.S. — Rapporti fra il fattore Stuart e la scomparsa dell'attività AHF durante la coagulazione. *La Sintesi* 1957, 1, 10, 601-606.

MAROTTA R.C., POSTIGLIONE F., JORIO S. — Valutazione dell'attività della globulina antiemofilica come frazione I di Cohn da plasma umano mediante il test di generazione della tromboplastina eseguito di negli emofilici trattati. *La Sintesi* 1957, 1, 5, 335-346.

MASURE R. — Les inhibiteurs normaux et pathologiques de la coagulation sanguine. 1960, Masson édit., Paris.

MAYER G., MAYER S., WAITZ R. — The « Bridge effect ». Delay in coagulation time as seen by testing in incomplete (partial) thromboplastin on the homologous substrate in the thromboplastin generation test. *Thromb. Diath. Haemor.* 1960, 4, 3/4, 349.

MAYER G., MAYER S., WAITZ R. — Consommation de la globuline antihémophile et pouvoir thromboplastino-accélérateur du premier produit intermédiaire (PPI). Effet Koller et consommation de la globuline antihémophile (AHG). *Rev. fr. ét. clin. biol.* 1961, 6, 2, 168-172.

MAYER G., MAYER S., WAITZ R. — La consommation de la globuline antihémophile et le développement du pouvoir thromboplastino-accélérateur dans le mélange plasma adsorbé-sérum recalcifié. Le problème de substrat sérique responsable. *Rev. fr. ét. clin. Biol.* 1961, 6, 9, 924-928.

MAIALE J.B., GARRETT V.R. — Studies on the thromboplastin generation test. III The effects of dilution, storage and concentration of platelets. *Am. J. Clin. Pathol.* 1957, 27, 6, 701-706.

MAIALE J.B., WILSON M.P. — Studies on the thromboplastin generation test. I Method and clinical applications. *Am. J. Clin. Pathol.* 1956, 26, 9, 969-983.

MAIALE J.B., WILSON M.P. — Studies on the thromboplastin Generation Test. II Basic Mechanisms and theoretical Aspects. *Amer. Journ. of Clin. Pathol.* 1956, 26, 984-997.

MICHON P., REMIGY E., POIROT (Mlle). — Activité du plasma humain frais dans les syndromes hémorragiques. Etude biologique. Référence particulière au traitement de l'hémophilie. *Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem.* (Rome) 1958, 2 : 2, 893.

MOOR-JANKOWSKI. — Hémophilie B. 1958. Karger éd., Bâle.

MOUGNIOT G. — Le test de génération de la thromboplastine. Son application au diagnostic et au traitement des maladies hémorragiques. Thèse Montpellier 1960.

NAYEE R.L. — P.T.C. : Influence of Coumarin Compounds and Vitamine K on its activity in serum (22.180). *Proc. of Soc. fr. exp. biol. and Med.* 1956, 91, 101.

NEWLANDS M.J., WILD F. — Sources of platelet factor for the thromboplastin generation Test. *Résumé ds Blood* 1956, XI, 8. *Nature* 1954, 174, 880.

NEWLANDS M.J., WILD F. — Sources of Platelet Factor for the Thromboplastin generation Test. *Nature* 1955, 176, 885.

NICOLA de P. — Die klinische Bedeutung des « Thromboplastin-Generation-Test » bei den Gerinnungsstörungen. *Z. ges. inn. Med.* 1956, II, 644.

- NIEWIAROWSKI S., LATALLO Z., STACHURSKA J. — Apparition d'un inhibiteur de la thromboplastinoformation au cours de la protéolyse du Fibrinogène. *Rev. hématol.* 1959, 14, 2, 118-127.
- NILSSON I.M., BLOMBACK M. et BLOMBACK B. — Willebrand disease in Sweden. Its pathogenesis and treatment. *Acta. Med. Scand.* 1959, 164, 263.
- NILSSON I.M., BLOMBACK M., JORPES E., BLOMBACK B., JOHANSSON S. — Von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. *Acta Med. Scand.* 1957, 159-3, 179.
- NOUR-ELDIN F. et WILKINSON J.F. — Bridge anticoagulant : A hitherto unrecognized blood clotting inhibitor in haemophilic and christmas-disease plasma. A simple methode for its demonstration. *Brit. Journ. of haemat.* 1958, IV, 1, 38.
- NOUR-ELDIN F., WILKINSON J.F. — In vivo study on the relation between Bridge anticoagulant and antihæmophilic globulin. *Brit. J. Haemat.* 1958, 4, 292.
- OWEN C.A., COOPER T. — Parahæmophilia. *Arch. Intern. Med.* 1955, 95, 2.
- OWEN C.A., THOMPSON J.H. — Soybean phosphatides in prothrombin-consumption and thromboplastin-generation tests : their use in recognizing « thrombasthenic hemophilia ». *Am. J. clin. pathol.* 1960, 33, 3, 197-208.
- OWREN P.A., RAPAPORT S.I., HJORT P. et AAS K. — The biochemistry of thromboplastin. Its formation and action. *Sang.* 1954, 25, 7.
- PELLO F., VANACORE C. — Emocoagulazione e farmaci ad azione dicumarinici. Modificazioni della trombinogenesi e della tromboplastinogenesi. *Progr. med.* 1958, 14, 5, 129-151.
- PERRY S., CRADDOCK C. — Platelet adsorptive and platelet extracts in thromboplastin generation. *Blood*, 1958, 13, 2, 177-191.
- PITNEY W.R. — Laboratory diagnosis of hæmophilic. *Proc. R. Soc. Med.* 1956, 49, 187.
- PITNEY W.R. — The assay of antihæmophilic globulin (A.H.C.) in plasma. *Brit. J. Haemat.* 1956, 11, 250.
- PITNEY W.R., ARNOLD B.J. — Plasma antihæmophilic factor (A.H.F.). Concentrations in families of patents with hæmorrhagic stater. *Brit. J. Haemat.* 1959, 5, 184.
- PITNEY W.R. et DACIE J.V. — A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma. Application in the investigation of hæmophilia. *Jour. Clin. Pathol.* 1953, 6, 9.
- POOL J.G. — Adaptation of the Thromboplastin Generation Test for the quantitative assay of antihemophilic globulin (AHG). VI^e congrès inter. hématol. Boston, 1956.
- POOL J.G., ROBINSON J. — Assay of plasma antihæmophilic globulin (AHG). *Brit. J. Haematol.* 1959, 5, 1, 17-23.
- PUDLAK P., DEIMLOVA E., STARA I. — The coagulation activity of incomplete thromboplastins and bridge anticoagulant. *Brit. J. Haematol.* 1959, 5, 413.
- QUICK A.J. — Hæmorrhagic diseases. Lea et Febiger éd., 1957, Philadelphia.
- RABY C. — Hémostase et Coagulation, Paris 1960.

- RABINER S.F. et SCHULMAN I. — The nature of the serum thromboplastic defect in patients with liver disease. *Brit. Journ. of Haemat.*, 1960, 6, 3, 267.
- RABINER S.F. et SPAET T.H. — Thromboplastin generation as a test of liver function. *Am. J. med. sci.* 1959, 238, 3, 280.
- RAPAPORT S.I., AAS K. et OWREN P.A. — The effect of glass upon the activity of the various plasma clotting factors. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1.
- REVOL L. — A propos de trois nouveaux cas de diacylothrombopathie : l'épreuve de l'étalement des plaquettes en contraste de phase. *Sang*, 1954, 25, 122.
- REVOL L., BRIZARD P., DENHAUT G., THOUVEREZ J.P. — Concentrés plaquet-taires et plaquettes lyophilisées. Etude in vitro et in vivo. *Proc. of 7. Congrès of the Int. Soc. of blood transf.* 1958, 948.
- ROSENTHAL R.L., DRESKIN O.H. et ROSENTHAL N. — New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1955, 82, 171.
- ROSENTHAL R.L., DRESKIN O.H. et ROSENTHAL N. — P.T.A. deficiency : clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood*, 1955, 10, 2.
- ROSENTHAL R.L. — Properties of plasma thromboplastin antecedent (P.T.A.) in relation to blood coagulation. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, 45, 123.
- RODMAN N.F., BARROW E.M., GRAHAM J.B. — Diagnosis and control of the hemophiloid states with the partial thromboplastin time PTT Test. *Am. J. Clin. Pathol.* 1958, 29, 6, 525-538.
- SANCHEZ-MEDAL L., ROSILLO J., ARTEMISA POSADA Q.F.B. — Une technique simplifiée du « thromboplastin generation test ». *Le Sang*, 1957, 28, 7, 594-602.
- SAVAGE M. — The assay of antihaemophilic globulin. *Journ. of Pharm.* 1959, 5, 11, 149.
- SCHETTINI F., PIOMELLI S. — Rollo del fattore VII nella tromboplastinoforma-zione o.servazione su un case clinico. *Boll. Soc. ital. Ematol.* 1955, 3, 3/4, 476-479.
- SEAMAN A.J. et KARLSEN K.M. — Influence of serum incubation conditions on Acolectin thromboplastin generation results. *Thrombosis et Diathesis Haemorrha-gica* 1959, 4, 1, 83-92.
- SHANBERGE J.N. — The effect of protamine on thromboplastin generation. *Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome)* 1958, 2 : 2, 1031-1032.
- SISE H.S., KIMBAL D.M. et ADAMIS D. — Plasma thromboplastin component deficiency produced by prolonged administration of prothrombopenic anti-coagulants. *Proc. oc. Exper. Biol.* 1955, 89-91.
- SLOTTA K.H. — Thromboplastin. I. Phospholipid moiety of thromboplastin. *Proc. Soc. exp. Biol. med.* 1960, 103, 1, 53-56.
- SLOTTA K.H. — Thromboplastic activity of split products of phosphatidyl ethano-lamine. *Thromb. Diath. Haemor.* 1960, 4, 2, 283-288.
- SOULIER J.P., LARRIEU M.J. — Déficit en facteur antihémophilique B avec allon-gement du temps de saignement. *Sang*, 1957, 28, 138.

- SOULIER J.P., LARRIEU M.J. — Déficit en un troisième facteur prothromboplastique plasmatique. Rapports entre le P.T.A. et le facteur Hageman. *Thromb. Diath. Haemor.*, 1958, 2, 1.
- SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. — Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie. Dosage des facteurs antihémophiliques A et B. *Le Sang*, 1953, 24, 205.
- SOULIER J.P., LARRIEU M.J., WARTELLLE O. — Dosage des profacteurs plasmatiques de la thromboplastine. *Transf. sang et Act. Hématol.*, 1953, 434.
- SOULIER J.P., LARRIEU M.J., WARTELLLE O. — La thromboplastinofornation dans les affections plaquettaires. Etude de 34 cas à l'aide du test de Biggs et Douglas. *Acta Haematol.* 1955, 14, 160-176.
- SPRAGUE C.C. — The Effect of Dicumarol on Thromboplastin Formation. *J. Labor. clin. Med.* 1955, 46, 955.
- STAPP W.F. — A one stage method for the assay of antihemophilic factor (AHFB). *Scand. J. Clin. et Lab. Invest.* 1958, 10, 169-176.
- STEFANINI M. — Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic conditions. *Am. J. Med.*, 1953, 14, 64.
- STEFANINI M. and DAMESHEK W. — The hemorrhagic disorders. Grune et Stratton éd., New-York, 1955.
- STEIN H.B., ABRAHAMS O.L. — The mechanism of the thromboplastin generation test with reference to the role of thrombin. *Proceed VII th Int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome)* 1958, 2 : 2, 1025-1027.
- THOUVEREZ J.P. — Etude de l'hémostase au cours des circulations extracorporelles. III^e Cong. Nat. de Transf. Sang, 245.
- THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J., FAVRE-GILLY J. — Intérêt du test de génération de la thromboplastine dans le contrôle des transfusions de sang chez l'hémophile. III^e Cong. Nat. de Transf. Sang., 25.
- THOUVEREZ J.P., MORATTI M., DENHAUT G. — Préparation, contrôle et étude clinique de différentes fractions de globulines antihémophiliques. III^e Cong. Nat. de Transf. Sang., 61.
- TOCANTINS L. M. — The coagulation of blood. Method of Study. Grune et Stratton, 1955. New-York, éd.
- TURPINI R. — Lo studio delle sindrome emofioica con il test di generazione della tromboplastina. *Haematol. Archiv* 1957, 42, 7, 815-830.
- ULUTIN O.N., KARACA M. — The effect of hyaluronidase on the formation of blood thromboplastin. *Lancet* 1957, 273, 6995, 576.
- ULUTIN O.N., MAMMEN E.F., SEEGER W.H. — Purified platelet cofactor I and purified autoprothrombin II in thromboplastin generation test. *Thromb. Diath. Haemor.* 1961, 5, 3/4, 456-462.
- VANACORE C., PELLO F. — Ricerche sul deficit emocoagulativo provocato da farmaci ad azione du tipo dicumarinico. *Proceed. VII th Int. Cong. Soc. Hem. (Rome)* 1958, 2 : 2, 1576.
- VAN CREVELD S. — Functional pathology of platelets. *Acta Haemat.*, 1954, 12, 229.
- VAN CREVELD S. et PAULSSEN M.M.P. — Significance of clotting factors in blood platelets in normal and pathological conditions. *Lancet*, 1951, 261, 242.

- VECCHIO F., MARCACCI M., SCHETTINI F. — L'interferenza del fattore Stuart nel deficit di tromboplastinoformazione del neonato immaturo. Bulletin de la société italienne de biologie esper. 1959, XXXV, 3.
- VECCHIO F., SCHETTINI F. — Studio sull' emocoagulazione nel neonato. I Les facteurs plasmatiques de la thromboplastine F. Biochimica applicata 1956, 3, 6, 264-268.
- VECCHIO F., SCHETTINI F. — Studie sull' emocoagulazione nel neonato : II- Il fattore thromboplastinico piastrinico. Biochimica applicata 1956, 3, 6, 269-271.
- VERLOOP M.C., ROOS J., ARKEL C. van, JORDAN F.L.J. — A « new » family with Stuart-Prower deficiency. Proceed. VII th int. cong. Int. Soc. Hem. (Rome) 1958, 2 : 2, 1017.
- VERSTRAETE M. — De Vorming van plasma thromboplastine. Arscia Uitgaven. Brussel 1955.
- VERSTRAETE M. — Diathèses hémorragiques et déficiences thromboplastiques. Acta clin. belg. 1957, 12, 5, 491-515.
- VERSTRAETE M. — Etude des techniques de laboratoire permettant le diagnostic différentiel des diathèses hémorragiques ; méthodes pour différencier les types d'hémophilie et pour détecter la présence d'anticoagulants circulants. Act. clin. belg., 1959, 2, 135.
- VERSTRAETE M. — Etude sur la formation de la thromboplastine plasmatique. Rôle d'un nouveau facteur (facteur IX ou Christmas factor). Arch. int. Pharmacodyn. 1954, 96, 481.
- VERSTRAETE M. — Le test de thromboplastinoformation. Quelques modifications pratiques et étude du rôle des facteurs V et VII sur la formation de la thromboplastine plasmatique. Acta med. Scand. 1956, 155, 1, 37-48.
- VERSTRAETE M. et VANDENBROUCKE J. — Considérations sur l'influence de l'héparine sur la formation de la thromboplastine plasmatique. Conférence intern. sur les thromboses et embolies, Bâle, 1954, 20-24 juillet, 308.
- VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J. — Influence des dérivés coumariniques sur le « Christmas factor ». Arch. int. Pharmacodyn. 1957, 109, 439-445.
- VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J. — Le diagnostic des porteuses du gène hémophilique. Rev. hématol. 1955, 10, 547-554.
- VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J. — Les troubles de la thromboplastinoformation chez l'homme. (Deficient thromboplastin formation in man). Am. J. Med. 1957, 22, 4, 624-635.
- VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J. — Occurrence and Mode of Action of Endogenous circulating anticoagulants. Journ. of Lab. and Clin. Medicine 1956, 48, 5, 673-689.
- VERSTRAETE M., VERMYLEN C., VANDENBROUCKE J. — Mesurament of overall coagulability during coumarin treatment in reference to the Quick test. Proceed. VII th int. Cong. Int. Soc. Hem. (Rome), 1958, 3, 767-779.
- VRIES de, KETTENBORG H.K. and Miss van der POL E.T. — Haemorrhagic Diatheses Due to a deficiency of Factor VII (Hypoproconvertinaemia). Acta Haemat. 1955, 14, 43-56.

- VRIES de A., SHAFRIR. — Méthode d'évaluation de l'activité thromboplastique du plasma. Applications cliniques et physiologiques. *Rev. d'Hématol.* 1952, 7, 481.
- WALKER W., HUNTER R.B. — The Mode of Action of Phenylindanedione (PID). *J. clin. Pathol.* 1954, 7, 249.
- WALKER W., HUNTER R.B. — Action of coumain anticoagulants on a possible new serum clotting factor. *Nature*, 1954, 173, 1192.
- WARE A.G., FAHEY J.L. et SEEGER W.A. — Platelet extracts, fibrin formation and interaction of purified prothrombin and thromboplastin. *Am. J. Physiol.*, 1948, 154, 140.
- WARTELLE O. — Préparation d'un réactif artificiel permettant de doser le facteur antihémophilique B. *Revue d'Hémat.* 1958, 13, 100.
- WOLF P. — Assay of antihaemophilic factor using the prothrombin conversion reaction. *British Journ. Haemat.* 1956, 2, 4.
- WOLF P. — Lipid extracts of platelets and brain as substitutes for platelets in coagulation tests. *British Journ. Haemat.* 1956, 2, 4.
- YIN E.T., DUCKERT F. — The formation of intermediate product I in a purified system. The role of factor IX or of its precursor and of a Hageman factor-PTA fraction. *Thromb. Diath. Haem.* 1961, 6, 2/3, 224-235.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Physiologie de la génération de la thromboplastine ..	11
1. Les sources de thromboplastine dans l'organisme	11
2. La génération de la thromboplastine endogène	12
3. Les facteurs de la génération de thromboplastine	13
4. Mécanismes de formation de la thromboplastine	15
5. Place de la formation de la thromboplastine dans la coagulation du sang ..	16
CHAPITRE II. — Etude critique des tests de génération de thromboplastine	19
I. Technique originale de BIGGS, DOUGLAS et MACFARLANE	21
II. Technique modifiée de BIGGS et DOUGLAS	24
III. Technique de MIALE et WILSON	26
IV. Technique de DUCKERT, FLUCKGER et KOLLER	29
V. Technique de VERSTRAETE et VANDENBROUCKE	31
VI. Technique de SOULIER et LARRIEU	32
VII. Technique de BELL et ALTON	34
VIII. Technique de BOUNAMEAUX	35
IX. Technique de LARRIEU	37
X. Screening-test de HICKS et PITNEY	38
XI. Technique de BIGGS, EVELING et RICHARDS pour le dosage de la globuline antihérophilique	39
XII. Technique de PITNEY pour le dosage du facteur antihérophilique A ..	41
XIII. Technique de POOL et ROBINSON pour le dosage de la globuline antihérophilique	43
XIV. Technique de CORNU et LARRIEU	45
XV. Technique de BOLTON et CLARKE pour le dosage du facteur antihé- rophilique B	47
CHAPITRE III. — Le Test Global-Céphaline normal et pathologique	49
I. Le test global-céphaline étudié chez 300 témoins	51
A. Distribution réelle des valeurs	51
B. Distribution corrigée des valeurs	56
II. Le test global-céphaline dans l'hémophilie A	61
III. Le test global-céphaline dans l'hémophilie B	66
IV. Le test global-céphaline dans les autres diathèses hémorragiques congé- nitales	75
V. Dans les diathèses hémorragiques acquises avec anticoagulant spontané	84
VI. Chez les malades traités par les antivitamines K	88
VII. Dans la cirrhose alcoolique du foie	93
VIII. Dans les cardiopathies congénitales	98
IX. Dans diverses affections	104

CHAPITRE IV. — Etude de la quantité de Thromboplastine formée au cours du test global-céphaline 107

• Principe - Technique	107
• Résultats trouvés chez 36 témoins	109
• Etablissement des courbes de dilution	110
• Tableau des correspondances entre les temps et les pourcentages	112
I. Etude de la quantité de thromboplastine formée chez 300 témoins	112
II. Etude de la quantité de thromboplastine formée chez 158 hémophiles A	116
III. Etude de la quantité de thromboplastine formée chez 50 hémophiles B	120
IV. Dans les autres diathèses hémorragiques congénitales	125
V. Dans les diathèses hémorragiques acquises avec anticoagulant spontané	131
VI. Chez les sujets traités par les antivitamines K	132
VII. Dans 25 cas de cirrhose alcoolique du foie	134

CHAPITRE V. — Le Test plasma-céphaline en pathologie 139

I. Dans l'hémophilie A	140
II. Dans l'hémophilie B	144
III. Dans les autres diathèses hémorragiques congénitales	146
IV. Dans les diathèses hémorragiques acquises avec anticoagulant spontané	150
V. Chez les malades traités par les antivitamines K	153
VI. Dans la cirrhose alcoolique du foie	155
VII. Dans les cardiopathies congénitales	156
VIII. Dans diverses affections	158

CHAPITRE VI. — Le test sérum-céphaline en pathologie 159

I. Dans l'hémophilie A	160
II. Dans l'hémophilie B	162
III. Dans les autres diathèses hémorragiques congénitales	167
IV. Dans les diathèses hémorragiques acquises avec anticoagulant spontané	171
V. Chez les malades traités par les antivitamines K	172
VI. Dans la cirrhose alcoolique du foie	176
VII. Dans les cardiopathies congénitales	180
VIII. Dans diverses affections	184

CHAPITRE VII. — Applications du T.G.T. à l'étude des corrections in vitro et à la recherche des anticoagulants 187

I. Essais de correction in vitro par mélange avec un témoin	187
II. Essais de correction in vitro par mélange avec le plasma sulfaté ou le sérum thromboplastiné d'un autre malade	198
• Mélanges de plasmas sulfatés ou de sérums thromboplastinés dans le cadre du test global	199
• Mélanges de plasmas dans le cadre du test plasmatique	204
• Mélanges de sérums thromboplastinés dans le cadre du test sérique	205
III. Recherche du pouvoir correcteur ou du pouvoir anticoagulant du sérum sulfaté ou de certaines fractions sériques	208

● Recherche du pouvoir correcteur du sérum sulfaté	209
● Recherche d'anticoagulant dans le sérum sulfaté de 42 hémophiles	210
● Mise en évidence du pouvoir anticoagulant du sérum sulfaté ou de certaines fractions sériques dans les diathèses acquises par anticoagulant spontané	214
IV. Recherche du pouvoir antithromboplastine par le test de BIGGS substrat	216
CHAPITRE VIII. — Application du T.G.T. à la surveillance des corrections in vivo	219
I. Dans l'hémophilie A	219
II. Dans l'hémophilie B	219
III. Dans l'Angiohémophilie	225
IV. Dans la diathèse Hageman	225
V. Dans la diathèse Stuart	226
VI. Dans les diathèses par anticoagulant spontané	227
VII. Dans les Hypoprothrombinémies par carence	227
CHAPITRE IX. — Le T.G.T. en présence de Plaquettes	229
I. Le test de BIGGS global-plaquettes chez 60 témoins	230
II. Le test global-plaquettes en pathologie	234
III. Le test de BIGGS plaquettaire	236
CHAPITRE X. — Le Screening-test	239
I. Le Screening-test chez 15 témoins	240
II. Le Screening-test en pathologie	243
CHAPITRE XI. — Valeur diagnostique et pronostique du T.G.T.	247
I. Intérêt du T.G.T. dans l'hémophilie A	247
● Détection	248
● Diagnostic spécifique	249
● Diagnostic quantitatif	251
● Diagnostic génétique	252
● Valeur pronostique	253
II. Intérêt du T.G.T. dans l'hémophilie B	254
● Détection	255
● Diagnostic spécifique	255
● Diagnostic quantitatif	257
● Diagnostic génétique	258
● Valeur pronostique	259
III. Intérêt du T.G.T. dans les autres diathèses hémorragiques congénitales	260
● dans l'hémophilie C	261
● dans la diathèse HAGEMAN	261
● dans la diathèse STUART	265
● dans l'hypoaccélélinémie congénitale	265
● dans les thrombopénies et les thrombopathies	267
● dans la maladie de Willebrand	268

IV. Intérêt du T.G.T. dans les diathèses avec anticoagulant spontané	270
• dans l'hémophilie	270
• en dehors de l'hémophilie	271
V. Intérêt du T.G.T. dans le contrôle des médications anticoagulantes	274
• contrôle des antivitamines K	274
• contrôle de l'héparine	276
VI. Intérêt du T.G.T. dans diverses maladies acquises	276
• dans la cirrhose alcoolique du foie	276
• dans les cardiopathies congénitales	277
• dans certaines hémopathies	277
Interprétation d'ensemble du T.G.T.	278
RÉPERTOIRE DES OBSERVATIONS	283
CONCLUSIONS	291
BIBLIOGRAPHIE	295
